

ΟΔΗΓΙΑ 2005/28/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 8ης Απριλίου 2005

για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 2001/20/ΕΚ 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 άνθρωπο⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 1 παράγραφος 3, το άρθρο 13 παράγραφος 1 και το άρθρο 15 παράγραφος 5,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Η οδηγία 2001/20/ΕΚ απαιτεί την καθιέρωση αρχών ορθής κλινικής πρακτικής και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών που να εναρμονίζονται με αυτές, τη θέσπιση ελάχιστων απαιτήσεων για τη χορήγηση άδειας για την παρασκευή και την εισαγωγή δοκιμαζόμενων φαρμάκων και την έκδοση λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών σχετικά με την τεκμηρίωση των κλινικών δοκιμών, έτσι ώστε να εξακριβώνεται η συμμόρφωσή τους προς την οδηγία 2001/20/ΕΚ.
- (2) Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική πρέπει να εξασφαλίζουν ότι η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε δοκιμαζόμενα φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 2 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, στηρίζεται στην προστασία των ανθρωπίνων δικαιωμάτων και στην αξιοπρέπεια του ανθρώπου.
- (3) Οι παρασκευαστικές απαιτήσεις που εφαρμόζονται στα δοκιμαζόμενα φάρμακα καθορίζονται με την οδηγία 2003/94/ΕΚ της Επιτροπής, της 8ης Οκτωβρίου 2003, περί θεσπίσεως των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο και για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο⁽²⁾. Ο τίτλος IV της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση⁽³⁾, περιλαμβάνει τις διατάξεις που ισχύουν για την άδεια παρασκευής των φαρμάκων, ως μέρος των απαιτήσεων για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας των εν λόγω φαρμάκων στην αγορά. Το άρθρο 3 παράγραφος 3 της εν λόγω οδηγίας ορίζει ότι οι απαιτήσεις αυτές δεν ισχύουν για φάρ-

μακα που προορίζονται για πειράματα που σχετίζονται με την έρευνα και την ανάπτυξη. Συνεπώς, είναι αναγκαίος ο καθορισμός ελάχιστων κανόνων σχετικά, αφενός, με τις αιτήσεις για χορήγηση άδειας και τη διαχείριση των αδειών παρασκευής ή/και εισαγωγής δοκιμαζόμενων φαρμάκων, και, αφετέρου, με τη χορήγηση και το περιεχόμενο των αδειών ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα των δοκιμαζόμενων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές.

- (4) Όσον αφορά την προστασία των ατόμων που υποβάλλονται στις δοκιμές και για να εξασφαλιστεί ότι δεν θα διεξαχθούν άσκοπες κλινικές δοκιμές, είναι σημαντικό να καθοριστούν αρχές και λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές ορθής κλινικής πρακτικής, οι οποίες να επιτρέπουν την τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων των δοκιμών προς χρήση σε μεταγενέστερο στάδιο.
- (5) Πρέπει να καθοριστούν αρχές και λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για να εξασφαλιστεί ότι όλοι οι εμπειρογνώμονες και τα άτομα που συμμετέχουν στο σχεδιασμό, την έναρξη, τη διεξαγωγή και την καταγραφή των κλινικών δοκιμών εφαρμόζουν τα ίδια πρότυπα ορθής κλινικής πρακτικής.
- (6) Πρέπει να θεσπιστούν διατάξεις σε κάθε κράτος μέλος για τη λειτουργία των επιτροπών δεοντολογίας, οι οποίες να βασίζονται σε κοινές και λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές έτσι ώστε να εξασφαλίζουν την προστασία των ατόμων που υποβάλλονται στις δοκιμές, ενώ παράλληλα θα επιτρέπουν την εναρμονισμένη εφαρμογή των διαδικασιών των επιτροπών δεοντολογίας στα διάφορα κράτη μέλη.
- (7) Για να επιτευχθεί η συμμόρφωση των κλινικών δοκιμών με τις διατάξεις περί ορθής κλινικής πρακτικής, οι επιθεωρητές πρέπει να εξασφαλίζουν την πρακτική αποτελεσματικότητα αυτών των διατάξεων. Κατά συνέπεια είναι αναγκαίο να καθοριστούν λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τα ελάχιστα πρότυπα όσον αφορά τα προσόντα τους, και ειδικότερα την εκπαίδευση και την κατάρτισή τους. Για τον ίδιο λόγο, θα πρέπει να καθοριστούν λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τις διαδικασίες επιθεώρησης, και ιδίως όσον αφορά τη συνεργασία των διαφόρων φορέων και την ακολουθητέα διαδικασία μετά τη διεξαγωγή των επιθεωρήσεων.
- (8) Το 1995, στο πλαίσιο της διεθνούς διάσκεψης για την εναρμόνιση (ΔΔΕ), επετεύχθη συναίνεση για μια εναρμονισμένη προσέγγιση όσον αφορά την ορθή κλινική πρακτική. Το συναινετικό έγγραφο που εκπονήθηκε με την ευκαιρία αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όπως συμφωνήθηκε από την επιτροπή φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο (ΕΦΠΑ) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ο οποίος στο εξής καλείται «οργανισμός») και δημοσιεύθηκε από τον οργανισμό.

⁽¹⁾ ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.⁽²⁾ ΕΕ L 262 της 14.10.2003, σ. 22.⁽³⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2003, σ. 67· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2004/27/ΕΚ (ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 34).

- (9) Οι ανάδοχοι, οι ερευνητές και οι λοιποί συμμετέχοντες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, όπως αυτές συμφωνήθηκαν από την ΕΦΠΑ και δημοσιεύθηκαν από τον οργανισμό, καθώς και τις υπόλοιπες κοινοτικές φαρμακευτικές κατευθυντήριες γραμμές που έχουν δημοσιευθεί από την Επιτροπή στους διάφορους τόμους των «Κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση».
- (10) Κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε δοκιμαζόμενα φάρμακα προοριζόμενα για τον άνθρωπο πρέπει να εξασφαλίζεται η ασφάλεια και η προστασία των ατόμων που υποβάλλονται στις δοκιμές. Οι λεπτομερείς κανόνες που θεσπίζονται από τα κράτη μέλη δυνάμει του άρθρου 3 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ προβλέπει για την προστασία από οιαδήποτε κατάχρηση των ατόμων που δεν είναι σε θέση να δώσουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους· σε αυτούς περιλαμβάνονται και τα άτομα που αδυνατούν προσωρινά να δώσουν την εν επιγνώσει συναίνεσή τους, όπως σε επείγοντα περιστατικά.
- (11) Οι μη εμπορικές κλινικές δοκιμές που διενεργούνται από ερευνητές χωρίς τη συμμετοχή της φαρμακοβιομηχανίας μπορούν να είναι πολύ ωφέλιμες για τους ενδιαφερόμενους ασθενείς. Η οδηγία 2001/20/ΕΚ αναγνωρίζει τον ειδικό χαρακτήρα αυτών των μη εμπορικών κλινικών δοκιμών. Ειδικότερα, όταν διεξάγονται δοκιμές με εγκεκριμένα φάρμακα και σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά όπως εκείνα που καλύπτονται από την ένδειξη για την οποία έχει χορηγηθεί άδεια, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις που ήδη πληρούνται από τα εν λόγω εγκεκριμένα φάρμακα, όσον αφορά την παρασκευή ή την εισαγωγή τους. Ωστόσο, λόγω των ειδικών συνθηκών στις οποίες διεξάγονται οι μη εμπορικές δοκιμές, ενδέχεται να αποβεί αναγκαία η πρόβλεψη από τα κράτη μέλη ειδικών όρων που θα εφαρμόζονται στις εν λόγω δοκιμές και πέραν της περίπτωσης που διεξάγονται με εγκεκριμένα φάρμακα και σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά, έτσι ώστε να συμμορφώνονται με τις αρχές που επιβάλλει η παρούσα οδηγία, ειδικότερα όσον αφορά τις απαιτήσεις παρασκευής ή εισαγωγής για τη χορήγηση άδειας καθώς και την τεκμηρίωση προς υποβολή και αρχειοθέτηση στον μόνιμο φάκελο της δοκιμής. Οι συνθήκες υπό τις οποίες διεξάγονται οι μη εμπορικές έρευνες από δημόσιους ερευνητές και οι χώροι στους οποίους πραγματοποιούνται οι έρευνες αυτές, καθιστούν περιττή την εφαρμογή ορισμένων λεπτομερειών σχετικών με την ορθή κλινική πρακτική ή την εξασφάλισή τους με άλλα μέσα. Στις περιπτώσεις αυτές, όταν τα κράτη μέλη προβλέπουν ειδικούς όρους εφαρμογής, εξασφαλίζουν ότι επιτυγχάνονται οι στόχοι της προστασίας των δικαιωμάτων των ατόμων που υποβάλλονται στη δοκιμή καθώς και γενικότερα ότι εφαρμόζονται σωστά οι αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής. Η Επιτροπή θα συντάξει σχέδιο οδηγιών για το σκοπό αυτόν.
- (12) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα απόφαση συνάδουν με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ

Άρθρο 1

1. Η παρούσα οδηγία θεσπίζει τις ακόλουθες διατάξεις που πρέπει να εφαρμόζονται στα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο:

- α) τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής και τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που εναρμονίζονται με τις εν λόγω αρχές, όπως αναφέρεται στο άρθρο 1 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, όσον αφορά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή και την κοινοποίηση των κλινικών δοκιμών που πραγματοποιούνται στον άνθρωπο και περιλαμβάνουν τέτοια προϊόντα·
- β) τις απαιτήσεις για χορήγηση άδειας παρασκευής ή εισαγωγής των εν λόγω φαρμάκων, όπως προβλέπεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ·
- γ) τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που προβλέπονται στο άρθρο 15 παράγραφος 5 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ σχετικά με την τεκμηρίωση των κλινικών δοκιμών, την αρχειοθέτηση, τα προσόντα των επιθεωρητών και τις διαδικασίες επιθεώρησης.

2. Κατά την εφαρμογή αυτών των αρχών, των λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών και των απαιτήσεων που αναφέρονται στη παράγραφο 1, τα κράτη μέλη λαμβάνουν υπόψη τους τεχνικούς όρους εφαρμογής που προβλέπονται στις αναλυτικές οδηγίες που έχει δημοσιεύσει η Επιτροπή στους «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση».

3. Κατά την εφαρμογή αυτών των αρχών, των λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών και των απαιτήσεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, σε μη εμπορικές κλινικές δοκιμές που διεξάγονται από ερευνητές χωρίς τη συμμετοχή της φαρμακευτικής βιομηχανίας, τα κράτη μέλη μπορούν να καθιερώσουν ειδικούς όρους ώστε να λαμβάνεται υπόψη ο ειδικός χαρακτήρας των δοκιμών αυτών όσον αφορά τα κεφάλαια 3 και 4.

4. Τα κράτη μέλη μπορούν να λάβουν υπόψη την ειδική θέση των δοκιμών για το σχεδιασμό των οποίων δεν απαιτούνται ιδιαίτερες παρασκευαστικές ή συσκευαστικές διαδικασίες και οι οποίες διεξάγονται με φάρμακα που διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά κατά την έννοια της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, παρασκευάζονται ή εισάγονται σύμφωνα με την ίδια οδηγία και πραγματοποιούνται σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά με εκείνα που καλύπτονται από την ένδειξη που αναφέρεται στην άδεια κυκλοφορίας στην αγορά.

Η επίσημανση των δοκιμαζόμενων φαρμάκων που προορίζονται για δοκιμές αυτής της φύσης μπορεί να υπόκειται σε απλοποιημένες διατάξεις που καθορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική των δοκιμαζόμενων φαρμάκων.

Τα κράτη μέλη ενημερώνουν την Επιτροπή καθώς και τα άλλα κράτη μέλη για τυχόν ειδικούς όρους που εφαρμόζουν σύμφωνα με την παρούσα παράγραφο. Οι εν λόγω ειδικοί όροι δημοσιεύονται από την Επιτροπή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΡΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ, ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ, ΤΗ ΚΑΤΑΧΩΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ 1

ΟΡΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Άρθρο 2

1. Τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευζωία των ατόμων που υποβάλλονται στην εκάστοτε δοκιμή υπερισχύουν των συμφερόντων της επιστήμης και της κοινωνίας.
2. Κάθε άτομο που εμπλέκεται στη διεξαγωγή δοκιμής διαθέτει τα απαραίτητα, από πλευράς εκπαίδευσης, κατάρτισης και πείρας, προσόντα για την εκτέλεση των αντίστοιχων καθηκόντων του.
3. Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να είναι επιστημονικά έγκυρες και να διέπονται από κανόνες δεοντολογίας σε όλες τις πτυχές τους.
4. Πρέπει να τηρούνται οι απαραίτητες διαδικασίες με τις οποίες εξασφαλίζεται η ποιότητα κάθε πτυχής των δοκιμών.

Άρθρο 3

Οι διαθέσιμες μη κλινικές και κλινικές πληροφορίες για ένα δοκιμαζόμενο φάρμακο πρέπει να επαρκούν για την υποστήριξη της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής.

Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι σχετικά με τους κανόνες δεοντολογίας για την ιατρική έρευνα στην οποία συμμετέχουν άνθρωποι, οι οποίοι διατυπώθηκαν στη γενική συνέλευση της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης (1996).

Άρθρο 4

Το πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών που αναφέρεται στο άρθρο 2 στοιχείο η) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αποτελεί τη βάση για τον καθορισμό της αποδοχής ή του αποκλεισμού των ατόμων που πρόκειται να υποβληθούν σε μια κλινική δοκιμή, καθώς και για τη χάραξη της πολιτικής παρακολούθησης και δημοσίευσης.

Ο ερευνητής και ο ανάδοχος λαμβάνουν υπόψη όλες τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές κατά την έναρξη και τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής.

Άρθρο 5

Η καταχώριση, ο χειρισμός και η αποθήκευση όλων των πληροφοριών που αφορούν την κλινική δοκιμή γίνονται με τρόπο που να επιτρέπει την ακριβή κοινοποίηση, ερμηνεία και έλεγχο τους, ενώ παράλληλα να προστατεύει την εμπιστευτικότητα των φακέλων των ατόμων που υποβάλλονται στις δοκιμές.

ΤΜΗΜΑ 2

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

Άρθρο 6

1. Κάθε επιτροπή δεοντολογίας που συνιστάται δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ θεσπίζει τους σχετικούς διαδικαστικούς κανόνες που είναι αναγκαίοι για την τήρηση των απαιτήσεων που ορίζονται στην εν λόγω οδηγία και ιδίως στα άρθρα 6 και 7.

2. Οι επιτροπές δεοντολογίας φυλάσσουν, σε κάθε περίπτωση, τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με μια κλινική δοκιμή, όπως αναφέρεται στο άρθρο 15 παράγραφος 5 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, επί τρία τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωσή της. Φυλάσσουν τα έγγραφα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αν αυτό επιβάλλεται δυνάμει άλλων εφαρμοστέων διατάξεων.

3. Η κοινοποίηση των πληροφοριών μεταξύ των επιτροπών δεοντολογίας και των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών εξασφαλίζεται μέσω κατάλληλων και αποτελεσματικών συστημάτων.

ΤΜΗΜΑ 3

ΟΙ ΑΝΑΔΟΧΟΙ

Άρθρο 7

1. Ο ανάδοχος μπορεί να μεταβιβάσει μερικά ή και όλα τα καθήκοντά του που σχετίζονται με τη δοκιμή σε άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμό.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις αυτές, ο ανάδοχος παραμένει υπεύθυνος για την εξασφάλιση ότι τόσο η διεξαγωγή των δοκιμών όσο και τα τελικά δεδομένα που προκύπτουν από αυτές συνάδουν με όλες τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/ΕΚ και της παρούσας οδηγίας.

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

ΤΜΗΜΑ 4

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ

Άρθρο 8

1. Οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή, το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 2 στοιχείο ζ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, παρουσιάζονται με συνοπτική, απλή, αντικειμενική, ισορροπημένη και μη διαφημιστική μορφή, που να παρέχει τη δυνατότητα σε έναν κλινικό γιατρό ή σε πιθανό ερευνητή να τις κατανοήσει και να προβεί σε αμερόληπτη αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους σχετικά με την καταλληλότητα της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής.

Το πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται και σε κάθε ενημέρωση του φυλλαδίου του ερευνητή.

2. Αν το δοκιμαζόμενο φάρμακο έχει άδεια κυκλοφορίας, μπορεί να χρησιμοποιείται η περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος αντί για το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή.

3. Το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή επικυρώνεται και ενημερώνεται σε τακτική βάση από τον ανάδοχο, τουλάχιστον μία φορά ετησίως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΔΕΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ Ή ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

Άρθρο 9

1. Η άδεια που προβλέπεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK απαιτείται τόσο για την ολική όσο και για τη μερική παρασκευή δοκιμαζόμενων φαρμάκων, καθώς και για τις διάφορες διαδικασίες κατάκτησης, συσκευασίας ή παρουσίασης. Η εν λόγω άδεια απαιτείται και στην περίπτωση που τα παρασκευαζόμενα προϊόντα προορίζονται για εξαγωγή.

Η άδεια απαιτείται και για εισαγωγές από τρίτες χώρες σε ένα κράτος μέλος.

2. Η άδεια που προβλέπεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK δεν απαιτείται για την 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 δοκιμαζόμενα φάρμακα προορίζονται για αποκλειστική χρήση εντός αυτών των ιδρυμάτων.

Άρθρο 10

1. Για την απόκτηση άδειας ο αιτών να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) προσδιορίζει στην αίτησή του τα είδη των φαρμάκων και τις φαρμακοτεχνικές μορφές που πρόκειται να παρασκευάσει ή να εισαγάγει·
- β) προσδιορίζει στην αίτησή του τις σχετικές δραστηριότητες παρασκευής ή εισαγωγής·
- γ) προσδιορίζει στην αίτησή του, όταν συντρέχει περίπτωση, όπως σε περίπτωση αδρανοποίησης ιών ή μη συμβατικών παραγόντων, τη διαδικασία παρασκευής·
- δ) προσδιορίζει στην αίτησή του τους χώρους όπου πρόκειται να παρασκευαστούν τα προϊόντα, ή να διαθέτει, για την παρασκευή ή την εισαγωγή των εν λόγω προϊόντων, κατάλληλους και επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και μέσα ελέγχου που να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της οδηγίας 2003/94/EK όσον αφορά την παρασκευή, τον έλεγχο και την αποθήκευση των προϊόντων·

ε) έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του τις υπηρεσίες ενός τουλάχιστον ειδικευμένου προσώπου, όπως αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK.

Για τους σκοπούς του στοιχείου α) του πρώτου εδαφίου, στα «είδη φαρμάκων» περιλαμβάνονται προϊόντα αίματος, ανοσολογικά προϊόντα, προϊόντα κυτταρικής θεραπείας, προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, προϊόντα βιοτεχνολογίας, προϊόντα λαμβανόμενα από ανθρώπους ή από ζώα, βοτανικά προϊόντα, ομοιοπαθητικά προϊόντα, ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και προϊόντα που περιέχουν χημικά δραστικά συστατικά.

2. Κατά την υποβολή της αίτησής του, ο αιτών παρέχει έγγραφες αποδείξεις για τη συμμόρφωσή του με την παράγραφο 1.

Άρθρο 11

1. Η αρμόδια αρχή χορηγεί την άδεια μόνον αφού επαληθεύσει την ακρίβεια των στοιχείων που παρείχε ο αιτών σύμφωνα με το άρθρο 10, μέσω έρευνας που διεξάγουν οι υπάλληλοί της.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίσουν ότι η διαδικασία χορήγησης άδειας ολοκληρώνεται μέσα σε 90 ημέρες από την ημέρα που η αρμόδια αρχή θα παραλάβει έγκυρη αίτηση.

3. Η αρμόδια αρχή του εκάστοτε κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία που παρέχει σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1, καθώς και σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο που έχει στη διάθεσή του ο αιτών σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1.

Όταν η εν λόγω αρμόδια αρχή ασκεί το δικαίωμα αυτό, αναστέλλεται η προθεσμία που ορίζεται στην παράγραφο 2, έως ότου να παρασχεθούν τα συμπληρωματικά στοιχεία που έχουν ζητηθεί.

Άρθρο 12

1. Για να εξασφαλιστεί η τήρηση των απαιτήσεων που προβλέπονται στο άρθρο 10, η χορήγηση της άδειας δύναται να εξαρτηθεί από την εκπλήρωση ορισμένων υποχρεώσεων που μπορούν να επιβληθούν είτε κατά τη χορήγηση της άδειας είτε σε μεταγενέστερη ημερομηνία.

2. Η άδεια ισχύει μόνον για τους χώρους και για τα είδη των φαρμάκων και τις φαρμακοτεχνικές μορφές που προσδιορίζονται στην αίτηση δυνάμει του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο α).

Άρθρο 13

Ο κάτοχος της άδειας πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) έχει στη διάθεσή του υπηρεσίες προσωπικού που πληρούν τους όρους που ισχύουν στο οικείο κράτος μέλος όσον αφορά τόσο την παρασκευή όσο και τους ελέγχους·

- β) προβαίνει στην τελική διάθεση των δοκιμαζόμενων/εγκεκριμένων φαρμάκων μόνο σύμφωνα με τη νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους·
- γ) ενημερώνει εγκαίρως την αρμόδια αρχή για τυχόν αλλαγές που επιθυμεί να επιφέρει σε οποιοδήποτε από τα στοιχεία που έχει δηλώσει σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1, και ειδικότερα ενημερώνει την αρμόδια αρχή αμέσως εάν το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK αντικαθίσταται απρόβλεπτα·
- δ) επιτρέπει στους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής του οικείου κράτους μέλους την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του ανά πάσα στιγμή·
- ε) παρέχει τη δυνατότητα στο ειδικευμένο πρόσωπο για το οποίο γίνεται λόγος στο άρθρο 13 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK να εκτελεί τα καθήκοντά του, π.χ. θέτοντας στη διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·
- στ) τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική των φαρμάκων, όπως ορίζονται από τη κοινοτική νομοθεσία.

Η Επιτροπή θα δημοσιεύσει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνες με τις αρχές που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο στοιχείο στ), τις οποίες θα αναθεωρεί όταν αυτό απαιτείται ώστε να λαμβάνεται υπόψη η τεχνική και η επιστημονική πρόοδος.

Άρθρο 14

Εάν ο κάτοχος της άδειας ζητά την έγκριση αλλαγής σε οποιοδήποτε από τα δηλωθέντα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1 στοιχεία α) έως ε), ο χρόνος ολοκλήρωσης της διαδικασίας που συνδέεται με το αίτημα αυτό δεν υπερβαίνει τις 30 ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η εν λόγω χρονική περίοδος είναι δυνατόν να παραταθεί σε 90 ημέρες.

Άρθρο 15

Η αρμόδια αρχή αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια, στο σύνολό της ή εν μέρει, εάν ο κάτοχος της άδειας δεν πληροί τις σχετικές απαιτήσεις σε οποιαδήποτε στιγμή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΟΝΙΜΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΕΙΟΘΕΤΗΣΗ

Άρθρο 16

Η τεκμηρίωση που αναφέρεται στο άρθρο 15 παράγραφος 5 της οδηγίας 2001/20/EK ως «μόνιμος φάκελος της δοκιμής», συνίσταται από βασικά έγγραφα τα οποία επιτρέπουν τόσο τη διεξαγωγή μιας κλινικής δοκιμής όσο και την αξιολόγηση της ποιότητας των παραχθέντων στοιχείων. Τα έγγραφα αυτά αποδεικνύουν τη συμμόρ-

φωση του ερευνητή και του αναδόχου προς τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές της ορθής κλινικής πρακτικής και προς τις εφαρμοστέες διατάξεις, και ιδίως προς το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/EK.

Ο μόνιμος φάκελος της δοκιμής αποτελεί τη βάση για τη διενέργεια ελέγχων από την ανεξάρτητη ελεγκτική υπηρεσία του αναδόχου και για την πραγματοποίηση επιθεωρήσεων από την αρμόδια αρχή.

Το περιεχόμενο των βασικών εγγράφων συνάδει με τις ιδιαιτερότητες του κάθε σταδίου της κλινικής δοκιμής.

Η Επιτροπή δημοσιεύει συμπληρωματικές οδηγίες για να διευκρινίσει το περιεχόμενο των εν λόγω εγγράφων.

Άρθρο 17

Ο ανάδοχος και ο ερευνητής φυλάσσουν τα βασικά έγγραφα που σχετίζονται με μια κλινική δοκιμή επί πέντε τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωσή της.

Φυλάσσουν τα έγγραφα και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αν αυτό επιβάλλεται από άλλες εφαρμοστέες διατάξεις ή από συμφωνία μεταξύ του αναδόχου και του ερευνητή.

Τα βασικά έγγραφα αρχειοθετούνται κατά τρόπον ώστε να είναι αμέσως διαθέσιμα, αν ζητηθούν, στις αρμόδιες αρχές.

Ο ιατρικός φάκελος του ατόμου που υποβάλλεται σε δοκιμή φυλάσσεται σύμφωνα με την εφαρμοστέα νομοθεσία και σύμφωνα με το μέγιστο χρονικό διάστημα που επιτρέπει το νοσοκομείο, το ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο.

Άρθρο 18

Οποιαδήποτε αλλαγή της κυριότητας των δεδομένων ή των εγγράφων τεκμηριώνεται. Ο νέος κύριος αναλαμβάνει την ευθύνη όσον αφορά τη φύλαξη των δεδομένων και την αρχειοθέτηση σύμφωνα με το άρθρο 17.

Άρθρο 19

Ο ανάδοχος προσδιορίζει τα άτομα της υπηρεσίας του τα οποία είναι υπεύθυνα για τα αρχεία.

Η πρόσβαση στα αρχεία περιορίζεται στα συγκεκριμένα άτομα που έχουν οριστεί ως υπεύθυνα γι' αυτά.

Άρθρο 20

Τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση των βασικών εγγράφων πρέπει να εξασφαλίζουν ότι τα εν λόγω έγγραφα παραμένουν πλήρη και ευανάγνωστα καθ' όλη την προβλεπόμενη περίοδο φύλαξης και ότι μπορούν να τίθενται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών, αν ζητηθούν.

Οποιαδήποτε αλλοίωση των μητρώων πρέπει να είναι ανιχνεύσιμη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΕΠΙΘΕΩΡΗΤΕΣ

Άρθρο 21

1. Οι επιθεωρητές, οι οποίοι διορίζονται από τα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, ενημερώνονται για τις απαιτήσεις τήρησης της εμπιστευτικότητας και τηρούν τις απαιτήσεις αυτές, όταν αποκτούν πρόσβαση σε εμπιστευτικές πληροφορίες στο πλαίσιο επιθεωρήσεων ορθής κλινικής πρακτικής, σύμφωνα με τις εφαρμοστέες κοινοτικές διατάξεις, τις εθνικές νομοθεσίες ή τις διεθνείς συμφωνίες.

2. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι επιθεωρητές έχουν πραγματοποιήσει πλήρεις πανεπιστημιακές σπουδές ή διαθέτουν ισοδύναμη πείρα στον τομέα της ιατρικής, της φαρμακευτικής, της φαρμακολογίας, της τοξικολογίας ή σε άλλους σχετικούς τομείς.

3. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την κατάλληλη κατάρτιση των επιθεωρητών, την τακτική επανεξέταση των αναγκών κατάρτισής τους και τη λήψη των ενδεδειγμένων μέτρων για τη διατήρηση και τη βελτίωση των ικανοτήτων τους.

Τα κράτη μέλη εγγυώνται ότι οι επιθεωρητές γνωρίζουν τις αρχές και τις διαδικασίες που εφαρμόζονται κατά την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων και την κλινική έρευνα. Οι επιθεωρητές έχουν επίσης γνώση της ισχύουσας κοινοτικής και εθνικής νομοθεσίας καθώς και των κατευθυντήριων γραμμών που εφαρμόζονται κατά τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών και τη χορήγηση των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων.

Οι επιθεωρητές είναι εξοικειωμένοι με τις διαδικασίες και τα συστήματα καταγραφής κλινικών δεδομένων, αλλά και με την οργάνωση και τις κανονιστικές διατάξεις του εθνικού συστήματος υγείας στο οικείο κράτος μέλος (ή τα κράτη μέλη) και, όπου αυτό αρμόζει, σε τρίτες χώρες.

4. Τα κράτη μέλη τηρούν ενημερωμένα μητρώα των προσόντων, της κατάρτισης και της πείρας του κάθε επιθεωρητή.

5. Κάθε επιθεωρητής έχει στη διάθεσή του έγγραφο που θα ορίζει τις τυποποιημένες διαδικασίες εργασίας και θα αναφέρει λεπτομερώς τα καθήκοντά του, τις ευθύνες του και τις απαιτήσεις σχετικά με τη συνεχιζόμενη κατάρτισή του. Οι εν λόγω διαδικασίες ανανεώνονται συνεχώς.

6. Οι επιθεωρητές είναι εφοδιασμένοι με κατάλληλα μέσα αναγνώρισης.

7. Κάθε επιθεωρητής υπογράφει δήλωση στην οποία δημοσιοποιεί την ύπαρξη κάθε οικονομικού ή άλλου δεσμού με τα επιθεωρούμενα μέρη. Η δήλωση αυτή λαμβάνεται υπόψη κατά τον ορισμό επιθεωρητών για μια συγκεκριμένη επιθεώρηση.

Άρθρο 22

Προκειμένου να διασφαλιστεί η ύπαρξη των δεξιοτήτων που απαιτούνται για τη διενέργεια συγκεκριμένων επιθεωρήσεων, τα κράτη

μέλη μπορούν να ορίζουν ομάδες επιθεωρητών και εμπειρογνομόνων που διαθέτουν τα κατάλληλα προσόντα και τη σχετική πείρα ώστε, από κοινού, να πληρούν τις αναγκαίες για τη διεξαγωγή της επιθεώρησης απαιτήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗΣ

Άρθρο 23

1. Οι επιθεωρήσεις ορθής κλινικής πρακτικής μπορούν να πραγματοποιούνται σε καθεμία από τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- α) πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών·
- β) στο πλαίσιο του ελέγχου των αιτήσεων για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας φαρμάκων·
- γ) στο πλαίσιο της συνέχειας που δίνεται στην διαδικασία χορήγησης άδειας.

2. Σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, επιθεωρήσεις μπορούν να ζητούνται και να συντονίζονται από τον οργανισμό εντός του πεδίου εφαρμογής του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾, ιδίως σε σχέση με τις κλινικές δοκιμές που αφορούν αιτήσεις μέσω της διαδικασίας που καθιερώνεται με τον εν λόγω κανονισμό.

3. Οι επιθεωρήσεις διεξάγονται σύμφωνα με τα καθοδηγητικά έγγραφα επιθεωρήσεων που έχουν εκπονηθεί για την υποστήριξη της αμοιβαίας αναγνώρισης των πορισμάτων των επιθεωρήσεων μέσα στην Κοινότητα.

4. Τα κράτη μέλη, σε συνεργασία με την Επιτροπή και τον οργανισμό, βελτιώνουν και εναρμονίζουν τις κατευθυντήριες γραμμές επιθεώρησης, μέσω κοινών επιθεωρήσεων, συμφωνημένων διαδικασιών, καθώς και μέσω της ανταλλαγής εμπειριών και της κατάρτισης.

Άρθρο 24

Τα κράτη μέλη θέτουν, εντός της επικράτειάς τους, στη διάθεση του κοινού τα έγγραφα που σχετίζονται με τη θέσπιση των αρχών ορθής κλινικής πρακτικής.

Καθορίζουν το νομικό και διοικητικό πλαίσιο μέσα στο οποίο διεξάγονται οι επιθεωρήσεις τους όσον αφορά την ορθή κλινική πρακτική και ορίζουν τις εξουσίες που ανατίθενται στους επιθεωρητές ώστε να εισέρχονται σε χώρους κλινικών δοκιμών και να έχουν πρόσβαση στα δεδομένα. Για το σκοπό αυτόν, εξασφαλίζουν ότι, κατόπιν αιτήματος και όπου αρμόζει, οι επιθεωρητές της εκάστοτε αρμόδιας αρχής των άλλων κρατών μελών έχουν και αυτοί πρόσβαση στους χώρους κλινικών δοκιμών και στα δεδομένα.

(¹) ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

Άρθρο 25

Τα κράτη μέλη διαθέτουν επαρκείς πόρους και ειδικότερα διορίζουν επαρκή αριθμό επιθεωρητών ώστε να εξασφαλίζεται ο αποτελεσματικός έλεγχος της συμμόρφωσης προς τις διατάξεις περί ορθής κλινικής πρακτικής.

Άρθρο 26

Τα κράτη μέλη καθορίζουν τις σχετικές διαδικασίες για τον έλεγχο της συμμόρφωσης προς την ορθή κλινική πρακτική.

Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν τους τρόπους εξέτασης τόσο των διαδικασιών διαχείρισης των μελετών όσο και των όρων υπό τους οποίους σχεδιάζονται, διενεργούνται, παρακολουθούνται και καταγράφονται οι κλινικές δοκιμές, καθώς και των μετέπειτα μέτρων.

Άρθρο 27

Τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις σχετικές διαδικασίες για τα ακόλουθα:

- α) διορισμός εμπειρογνομόνων που θα συνοδεύουν τους επιθεωρητές σε περίπτωση ανάγκης·
- β) αίτηση διεξαγωγής επιθεωρήσεων/παροχής συνδρομής από άλλα κράτη μέλη, σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK, και για τη συνεργασία κατά τη διεξαγωγή επιθεωρήσεων σε χώρους που βρίσκονται σε άλλο κράτος μέλος·
- γ) διοργάνωση επιθεωρήσεων σε τρίτες χώρες.

Άρθρο 28

Τα κράτη μέλη τηρούν μητρώα για τις εθνικές και, κατά περίπτωση, διεθνείς επιθεωρήσεις συμπεριλαμβανομένου και του καθεστώτος συμμόρφωσης με την ορθή κλινική πρακτική, καθώς και για τη συνέχεια που δίνεται στις εν λόγω επιθεωρήσεις.

Άρθρο 29

1. Για να εναρμονιστεί η διεξαγωγή των επιθεωρήσεων από τις αρμόδιες αρχές των διαφόρων κρατών μελών, η Επιτροπή, κατόπιν διαβουλεύσεων με τα κράτη μέλη, δημοσιεύει καθοδηγητικά έγγραφα που περιέχουν τις κοινές διατάξεις περί διεξαγωγής των επιθεωρήσεων.

2. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι οι εθνικές διαδικασίες επιθεώρησης συμμορφώνονται προς τα καθοδηγητικά έγγραφα που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

3. Τα καθοδηγητικά έγγραφα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 μπορούν να ανανεώνονται τακτικά σύμφωνα με τις επιστημονικές και τις τεχνικές εξελίξεις.

Άρθρο 30

1. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν όλους τους αναγκαίους κανόνες για να εξασφαλίσουν ότι οι επιθεωρητές και λοιποί εμπειρογνώμονες τηρούν την εμπιστευτικότητα. Όσον αφορά τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα, τηρούνται οι απαιτήσεις της οδηγίας 95/46/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾.

2. Τα κράτη μέλη θέτουν τις εκθέσεις επιθεώρησης στη διάθεση μόνο των αναδόχων που αναφέρονται στο άρθρο 15 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK, σύμφωνα με τους εθνικούς τους κανόνες και με την επιφύλαξη των συμφωνιών που έχουν ενδεχομένως συναφθεί μεταξύ της Κοινότητας και τρίτων χωρών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 31

1. Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι αναγκαίες για τη συμμόρφωση τους προς την παρούσα οδηγία το αργότερο έως τις 29 Ιανουαρίου 2006. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των διατάξεων και τον πίνακα αντιστοιχίας μεταξύ των εν λόγω διατάξεων και των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, οι τελευταίες αυτές περιέχουν αναφορά στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από παρόμοια αναφορά κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος αυτής της αναφοράς καθορίζεται από τα κράτη μέλη.

2. Τα κράτη μέλη ανακοινώνουν στην Επιτροπή το κείμενο των ουσιαστών διατάξεων εσωτερικού δικαίου τις οποίες θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

Άρθρο 32

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 33

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 8 Απριλίου 2005.

Για την Επιτροπή
Günter VERHEUGEN
Αντιπρόεδρος

⁽¹⁾ ΕΕ L 281 της 23.11.1995, σ. 31.