



EUROOPA PARLAMENT

2009–2014

Õigusloomega seotud konsolideeritud dokument

2.4.2014

EP-PE_TC1-COD(2012)0192

*****I**

EUROOPA PARLAMENDI SEISUKOHT

vastu võetud esimesel lugemisel 2. aprillil 2014. aastal eesmärgiga võtta vastu Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) nr .../2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ (EP-PE_TC1-COD(2012)0192)

PE 531.370

ET

Ühinenud mitmekesisuses

ET

EUROOPA PARLAMENDI SEISUKOHT

vastu võetud esimesel lugemisel 2. aprillil 2014. aastal

eesmärgiga võtta vastu Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) nr .../2014, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilisi uuringuid ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 2001/20/EÜ

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut, eriti selle artiklit 114 ja artikli 168 lõike 4 punkti c,

võttes arvesse Euroopa Komisjoni ettepanekut  ,

olles edastanud seadusandliku akti eelnõu liikmesriikide parlamentidele,
võttes arvesse Euroopa Majandus- ja Sotsiaalkomitee arvamust¹,
pärast konsulteerimist Regioonide Komiteega,

■

toimides seadusandliku tavamenetluse kohaselt²,
ning arvestades järgmist:

- (1) Kliinilises uuringus osalejate ***õigused***, ohutus, ***väärikus ja heaolu*** peaksid olema kaitstud ning kogutud andmed peaksid olema stabiilsed ja usaldusväärsed. ***Osalejate huvid peaksid alati olema muudest huvidest tähtsamal kohal.***
- (2) Et nende põhimõtete järgimist oleks võimalik sõltumatult kontrollida, peaks kliinilise uuringu tegemise jaoks olema eelnev luba.

¹ ELT C 44, 15.2.2013, lk 99.

² Euroopa Parlamendi 2. aprilli 2014. aasta seisukoht.

- (3) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivis 2001/20/EÜ¹ on esitatud kliinilise uuringu määratlus, mida tuleks selgitada. Kliinilise uuringu mõiste tuleks täpsemalt määratleda sel viisil, et kasutusele võetaks laiem mõiste „kliiniline uurimus”, mille üks kategooria on kliiniline uuring. Nimetatud kategooria tuleks määratleda konkreetsete kriteeriumide alusel. Sellise lähenemise puhul võetakse nõuetekohaselt arvesse rahvusvahelisi suuniseid ning säilitatakse kooskõla ravimeid reguleerivate liidu õigusega, milles on lähtutud kahestumisest „kliiniline uuring” ja „mittesekkuv uurimus”.

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiiv 2001/20/EÜ liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes* (EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34).

- (4) Direktiivi 2001/20/EÜ eesmärk oli lihtsustada ja ühtlustada liidus tehtavaid kliinilisi uuringuid käsitlevaid haldusnorme. Kogemused näitavad, et ühtlustatud lähenemine kliiniliste uuringute reguleerimisele on saavutatud ainult osaliselt. Seetõttu on eriti keerukas ühe kliinilise uuringu tegemine mitmes liikmesriigis. Teaduse arengu põhjal võib aga oletada, et tulevikus tehtavad kliinilised uuringud on suunatud konkreetsematele patsiendirühmadele, näiteks genoomiinfo abil määratletud alarühmad. Piisava hulga patsientide kaasamiseks sellistesse kliinilistesse uuringutesse võib osutuda vajalikuks mitme või kõikide liikmesriikide osalus. Kliiniliste uuringute uued loamenetlused peaksid stimuleerima nii paljude liikmesriikide osalemist kui võimalik. Selleks et lihtsustada kliiniliste uuringute loa saamiseks taotlustoimiku esitamise korda, tuleks vältida paljuski samasuguse teabe mitmekordset esitamist ning asendada see kõigile asjaomastele liikmesriikidele ühe taotlustoimiku esitamisega ühtse taotluste portaali kaudu. *Arvestades, et ühes liikmesriigis läbi viidud kliinilised uuringud on sama tähtsad ka Euroopa kliiniliste teadusuuringute jaoks, tuleks selliste kliiniliste uuringute taotlustoimik samuti esitada ühtse portaali kaudu.*

- (5) Direktiivi 2001/20/EÜ kohaldamiskogemus *osutab ka sellele, et sponsoritele ja uurijatele oleks kasulik määruse õiguslik vorm, näiteks kui kliinilised uuringud toimuvad rohkem kui ühes liikmesriigis, kuna määruse sätteid saab kohaldada otse, ning määrusest oleks kasu ka seoses ohutusaruannete ja uuritavate ravimite märgistamisega. Sellega välditakse eri liikmesriikide käsituste vahel liiga suuri erinevusi.*
- (6) Asjaomased liikmesriigid peaksid kliinilise uuringu loataotluse hindamisel koostööd tegema. Koostöö ei peaks aga hõlmama siseriiklikku laadi aspekte ■ , nagu teadev nõusolek.
- (7) Et vältida halduslikke viivitusi kliinilise uuringu alustamisel, peaks menetlus olema paindlik ja tõhus, kahjustamata *patsiendi ohutust või rahvatervist.*

- (8) Tähtajad kliiniliste uuringute taotlustoimikute hindamiseks peaksid olema piisavalt pikad toimiku hindamiseks ning tagama samas kiire juurdepääsu uutele innovaatilistele raviviisidele ja säilitama liidu atraktiivsuse kliiniliste uuringute tegijate jaoks. Sellest lähtuvalt esitati direktiivis 2001/20/EÜ vaikumisi loa andmise kontseptsioon. See kontseptsioon tuleks alles jätta tähtaegadest kinnipidamise tagamiseks.
- Rahvatervisealases kriisiolukorras peaks liikmesriikidel olema võimalus kliinilise uuringu loataotlust kiiresti hinnata ja see rahuldada. Niisiis ei tuleks kehtestada minimaalseid heakskiitmise tähtaegu.
- (9) *Edendada tuleks kliinilisi suuringuid, et töötada välja harva kasutatavad ravimid vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EÜ) nr 141/2000¹ toodud määratlusele ning ravimid, mis on mõeldud raskete, tervisekahjustust põhjustavate ja sageli eluohtlike haiguste (üliharuldaste haiguste) raviks, mille levimus liidus on mitte rohkem kui üks haigestunud inimene 50 000 kohta.*
- (10) *Liikmesriigid peaksid kõiki kliiniliste uuringute loataotlusi hindama tõhusalt ja ettenähtud tähtaja piires. Kiire, kuid põhjalik hinnang on eriti oluline selliste kliiniliste uuringute puhul, mis on seotud rasket tervisekahjustust põhjustavate ja/või eluohtlike haigustega ja mille ravivõimalused on piiratud või puuduvad, nagu haruldased ja üliharuldased haigused.*

¹ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrus (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta (EÜT L 18, 22.1.2000, lk 1).

- (11) Risk kliinilises uuringus osaleja ohutusele tuleneb peamiselt kahest allikast: uuritav ravim ja sekkumine. Paljude kliiniliste uuringute puhul on täiendav risk uuringus osalejate ohutusele võrreldes tavapärase kliinilise praktikaga aga minimaalne. Eelkõige kehtib see juhul, kui uuritaval ravimil on müügiluba, see tähendab et kvaliteeti, ohutust ja tõhusust on müügiloa menetluse raames juba hinnatud, ***või, kui seda ravimit ei kasutata kooskõlas müügiloa tingimustega, kujutab selle kasutamine endast tõendus põhise ravi, mida toetavad avaldatud teaduslikud tõendid ohutuse ja tõhususe kohta***, ning kui sekkumisega osalejale kaasnev täiendav risk on tavapärase kliinilise praktikaga võrreldes väike. Niisugused „väheseckuvad kliinilised uuringud” on tavapärase ravi ja diagnooside hindamise seisukohalt sageli ülimalt olulised, sest optimeerivad ravimite kasutamist ning aitavad seega kaasa rahvatervise taseme tõstmisele. Selliste kliiniliste uuringute suhtes peaksid kehtima leebemad eeskirjad ***seoses järelevalve, peatoimiku sisu suhtes esitatavate nõuete ja uuritavate ravimite jälgitavusega. Uuringus osaleja ohutuse tagamiseks peaks sellistele uuringutele siiski kehtima sama loamenetlus kui muudele kliinilistele uuringutele. Müügiloa tingimustele mitte vastavalt kasutatava uuritava ravimi ohutust ja tõhusust käsitlevad avaldatud teaduslikud tõendid võivad hõlmata teadusajakirjade artiklites avaldatud kvaliteetseid andmeid ning rükklikke, piirkondlikke või asutuste raviplane, tervishoiutehnoloogia hindamisaruandeid ja muid asjakohaseid tõendeid.***
- (12) Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) nõukogu 10. detsembri 2012. aasta soovituses kliiniliste uuringute juhtimise kohta kehtestati kliiniliste uuringute erinevad riskikategooriad. Need riskikategooriad on vastavuses käesolevas määruses määrateldud kliiniliste uuringute kategooriatega, sest OECD kategooriad A ja B(1) vastavad käesolevas määruses sätestatud väheseckuva kliinilise uuringu määratlusele ning OECD kategooriad B(2) ja C vastavad käesolevas määruses sätestatud kliinilise uuringu määratlusele.

- (13) Kliiniliste uuringute loataotluste hindamise keskmeks peaksid olema eeldatav terapeutiline ja rahvatervisele ilmnev kasu („asjakohasus”) ning uuringus osalejate riskid ja ebamugavus. Asjakohasusest lähtuvalt tuleks arvestada mitmete aspektidega, sealhulgas sellega, kas ravimite hindamise ja turuleviimise lubamise eest vastutavad reguleerivad asutused on soovitanud konkreetset kliinilist uuringut teha või selle tegemist nõudnud *ning kas surrogaattulemusnäitajad, kui neid kasutatakse, on õigustatud.*
- (14) *Välja arvatud kui uuringuplaanis on põhjendatud teisiti, peaksid kliinilises uuringus osalejad esindama elanikerühmi (st soo- ja vanuserühmi), kes tõenäoliselt kasutaksid kliinilise uuringu objektiks olevat ravimit.*
- (15) *Et muuta paremaks raviviise, mis on kättesaadavad haavatavatele rühmadele, nagu põdurad ja vanemad inimesed, mitmete krooniliste haiguste all kannatavad inimesed ja vaimse tervise häiretega inimesed, tuleks tõenäoliselt märkimisväärse kliinilise väärtusega ravimite puhul uurida täiel määral ja asjakohaselt nende mõju nimetatud konkreetsetes rühmades, sealhulgas nõudeid, mis on seotud nendesse rühmadesse kuuluvate osalejate konkreetsete omaduste ning tervise ja heaolu kaitsega.*

- (16) Loamenetluses peaks olema sätestatud võimalus hindamise *aja pikendamiseks*, et sponsor saaks vastata taotlustoimiku hindamise ajal tekkinud küsimustele või kommentaaridele. Lisaks tuleks tagada, et *pikendatud tähtaeg oleks* alati piisavalt pikk esitatud täiendava teabe hindamiseks.

I

- (17) Kliinilise uuringu tegemiseks loa andmisel tuleks käsitleda kõik aspekte, mis on seotud uuringus osaleja kaitse ning andmete stabiilsuse ja usaldusväärsusega. See luba peaks seetõttu sisalduma ühes haldusotsuses, mille on vastu võtnud asjaomane liikmesriik.

- (18) Kliinilise uuringu tegemistaotluse hindamisega tegeleva asutuse või asutuste kindlaksmääramine ***ning eetikakomiteede kaasamise korraldamine kliinilisele uuringule loa andmise tähtaja jooksul vastavalt käesolevas määruses sätestatule*** tuleks jätta asjaomase liikmesriigi ülesandeks. ***Need otsused*** on iga liikmesriigi siseriikliku korralduse küsimus. Pädeva asutuse või asutuste määramisel peaksid liikmesriigid tagama ka mitteametajate, eelkõige patsientide ja patsientide organisatsioonide kaasamise. Lisaks peaksid nad kindlustama vajalike oskusteadmiste olemasolu. Igal juhul peaks hindamise ühiselt ja kooskõlas rahvusvaheliste suunistega läbi viima mõistlik hulk inimesi, kes on sõltumatud, kellel on ühiselt vajalik kvalifikatsioon ja kogemus. Taotlust hindavad isikud ei tohiks olla seotud sponsoriga, ***kliinilise uuringu toimumise kohaga*** ega kliinilise uuringuga seotud uurijatega ning nad peaksid olema vabad mis tahes muudest mõjutustest.
- (19) ***Kliiniliste uuringute loataotluste hindamine peaks toimuma asjakohaste teadmiste alusel. Eriteadmiste vajadust tuleks kaaluda, kui hinnatakse kliinilisi uuringuid, mis hõlmavad erakorralise abi olukorras osalejaid, alaealisi, piiratud teovõimega isikuid, rasedaid ja imetavaid naisi ning, kui see on asjakohane, muid kindlaksmääratud elanikerühmi, nagu eakad inimesed või inimesed, kes põevad haruldasi ja üliharuldasi haigusi.***

- (20) Tegelikkuses ei ole sponsoritel kogu vajalikku teavet kliinilise uuringu loataotluse esitamiseks kõikides liikmesriikides, kus kliiniline uuring läbi viiakse. Sponsoritel peaks olema võimalus esitada taotlus ainult nende dokumentide põhjal, mida on ühiselt hinnanud need liikmesriigid, kus kliiniline uuring võib toimuda.
- (21) Sponsoril peaks olema õigus kliinilise uuringu loataotlus tagasi võtta. Hindamismenetluse usaldusväärse toimimise tagamiseks tuleks kliinilise uuringu loataotluse tagasivõtmist võimaldada ainult kliinilise uuringu kui terviku suhtes. Sponsoril peaks olema võimalus pärast taotluse tagasivõtmist esitada uus kliinilise uuringu loataotlus.
- (22) Tegelikkuses võib sponsoreid värbamiseesmärkide saavutamise nimel või muul põhjusel huvitada kliinilise uuringu laiendamine ka muudesse liikmesriikidesse kliinilisele uuringule esialgse loa andmise järel. Tuleks luua loa andmise mehhanism, mis sellist laiendamist võimaldaks, ning vältida taotluse uut hindamist kõigi nende asjaomaste liikmesriikide poolt, kes olid kliinilise uuringu esialgse loamenetluse osalised.

- (23) Pärast loa saamist tehakse kliinilistesse uuringutesse tavaliselt veel palju muudatusi. Muuta võidakse läbiviimist, kavandit, meetodikat, uuritavat või täiendavat ravimit, uurijat või kliinilise uuringu asukohta. Kui muudatused mõjutavad oluliselt määral kliinilises uuringus osaleja ohutust või õigusi või kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsust ja usaldusväärsust, tuleks nende suhtes rakendada esialgse loamenetlusega sarnast loamenetlust.
- (24) Kliinilise uuringu loataotlustoimiku sisu peaks olema ühtlustatud, sest see tagab, et kõikidele liikmesriikidele on kättesaadav sama teave, ning lihtsustab kliiniliste uuringute jaoks loa taotlemise protsessi.
- (25) Kliiniliste uuringute valdkonna läbipaistvuse suurendamise eesmärgil tuleks kliiniliste uuringute andmeid esitada kliinilise uuringu taotluse toetuseks üksnes juhul, kui kliiniline uuring on registreeritud avalikus **ja tasuta** andmebaasis, **mis on Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormi esmane register, partnerregister või mis esitab sellele andmeid. Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormile andmete esitajad loovad ja haldavad kliinilise uuringu kandeid kooskõlas Maailma Tervishoiuorganisatsiooni registripidamise tingimustega. Selliste kliiniliste uuringute andmete kohta, mis algatati enne käesoleva määruse kohaldamiskuupäeva, tuleks kehtestada erisätted.**

- (26) Taotlustoimiku keelenõuete kehtestamine peaks jääma liikmesriikide ülesandeks. Et tagada kliinilise uuringu loataotluse hindamise sujuv toimimine, peaksid liikmesriigid kaaluma meditsiinivaldkonnas üldiselt arusaadava keele aktsepteerimist sellise dokumentatsiooni keelena, mis ei ole määratud uuringus osalejale tutvumiseks.

- (27) Euroopa Liidu põhiõiguste hartas („harta”) on tunnustatud inimväärikuse ja isikupuutumatus õigust. Eelkõige nõutakse hartas, et ükski sekkumine meditsiini ja bioloogia valdkonnas ei tohi toimuda asjaomase isiku vaba ja teadva nõusolekuta. Direktiiv 2001/20/EÜ sisaldas palju uuringus osalejate kaitset reguleerivaid eeskirju. Need eeskirjad tuleks säilitada. Piiratud teovõimega isikute ja alaealiste *seadusliku* esindaja määramist käsitlevad eeskirjad erinevad liikmesriigiti. Seega peaks piiratud teovõimega isikute ja alaealiste *seadusliku* esindaja kindlaksmääramine jääma liikmesriikide ülesandeks. *Piiratud teovõimega isikud, alaealised, rasedad naised ja imetavad naised vajavad erikaitsemeetmeid.*
- (28) *Uuringus osaleja kogu ravi, sh muu meditsiinipersonali poolt osutatava kogu meditsiinilise abi eest peaks vastutama asjakohaselt kvalifitseeritud arst või, vastavalt olukorrale, kvalifitseeritud hambaarst.*
- (29) *On asjakohane, et ülikoolidel ja muudel uurimisasutustel on teatavate asjaolude korral, mis on kooskõlas kohaldatava andmekaitseõigusega, võimalik koguda kliiniliste uuringute andmeid tulevaste teadusuuringute jaoks, nt meditsiini-, loodus- või sotsiaalteaduste valdkonnas tehtavateks uurimusteks. Sellel eesmärgil andmete kogumiseks on vaja, et uuringus osaleja annaks oma nõusoleku, et tema andmeid kasutatakse väljaspool kliinilise uuringu plaani, ning et tal oleks õigus oma nõusolek igal ajal tagasi võtta. Samuti on vajalik, et sellistel andmetel põhinevad uurimisprojektid vaadataks enne elluviimist läbi vaatekohast, mis on vajalik inimandmetel põhinevate teadusuuringute puhul, nt eetilisest aspektist.*

- (30) Vastavalt rahvusvahelistele suunistele peaks uuringus osaleja ■ teadev nõusolek olema esitatud kirjalikus vormis ■ . *Kui uuringus osaleja ei saa kirjutada, võib nõusoleku salvestada muude sobivate vahenditega (näiteks audio- või videosalvestis). Enne teadva nõusoleku andmist peaks uuringus osaleja saama teavet eelneva vestluse käigus keeles, mis on talle hõlpsasti arusaadav. Uuringus osalejal peaks olema võimalus esitada igal ajal küsimusi. Uuringus osalejal peaks olema piisav aeg oma otsuse üle järele mõelda. Arvestades asjaolu, et teatavates liikmesriikides on siseriikliku õiguse kohaselt arst ainus isik, kes on kvalifitseeritud võimaliku uuringus osalejaga vestluse läbiviimiseks, samas kui teistes liikmesriikides teevad seda muud erialatöötajad, oleks asjakohane sätestada, et eelneva vestluse võimaliku uuringus osalejaga peab läbi viima uuringumeeskonna liige, kellel on selle ülesande jaoks vajalik kvalifikatsioon selle liikmesriigi õiguse kohaselt, kus osalejaid värvatakse.*
- (31) *Kinnitamaks, et teadev nõusolek on antud vabatahtlikult, peaks uurija võtma arvesse kõik asjakohaseid asjaolusid, mis võiksid võimaliku uuringus osaleja uuringus osalemise otsust mõjutada, eelkõige kui võimalik osaleja kuulub majanduslikult või sotsiaalselt ebasoodsas olukorras olevasse rühma või on institutsioonilises või hierarhilises sõltuvusolukorras, mis võiks tema osalemise otsust ebakohaselt mõjutada.*

- (32) *Käesoleva määrusega ei tohiks piirata siseriikliku õiguse kohaldamist, mille kohaselt on nõutav, et lisaks seadusliku esindaja teadvale nõusolekule, peaks alaealine, kes on võimeline kujundama oma arvamust ja hindama talle antavat teavet, ka ise andma kliinilises uuringus osalemiseks heakskiidu.*
- (33) *On asjakohane lubada, et teatavate kliiniliste uuringute puhul võib teadva nõusoleku saada lihtsustatud korras, kui uuringu metoodika nõuab, et erinevaid uuringu objektiks olevaid ravimeid saavad osalejate rühmad, mitte üksikud osalejad. Nende kliiniliste uuringute puhul kasutatakse uuritavaid ravimeid vastavalt müügiloale ja üksikosaleja saab baasravi olenemata sellest, kas ta on kliinilises uuringus osalemisega nõus või mitte või lahkub sellest, nii et mitteosalemise ainus tagajärg on see, et tema kohta kogutud andmeid kliinilises uuringus ei kasutata. Sellised kliinilised uuringud, mille eesmärk on juba kasutatavate raviviiside võrdlemine, tuleks alati läbi viia ühe liikmesriigi piires.*

- (34) *Kliinilistes uuringutes osalevate rasedate ja imetavate naiste kaitseks tuleks kehtestada erisätted, eelkõige kui kliiniline uuring tõenäoliselt ei too otsest kasu talle või tema embriole, lootele või lapsele pärast sündi.*
- (35) *Isikud, kes täidavad sõjaväekohustust, kellelt on võetud vabadus, kes kohtuotsuse tõttu ei saa kliinilistest uuringutest osa võtta või kes oma vanuse, puude või tervisliku olukorra tõttu vajavad hooldust ja on seetõttu paigutatud hooldusasutustesse, st asutustesse, kus sellist abi vajavatele isikutele osutatakse järjepidevat abi, on alluvuse või reaalse sõltuvuse olukorras ja võivad seetõttu vajada erikaitsemeetmeid. Liikmesriikidel peaks olema lubatud sellised lisameetmed säilitada.*

- (36) Käesoleva määrusega tuleks kehtestada selged reeglid **erakorralise abi olukorras** antava teadva nõusoleku kohta. Selliste olukordade all peetakse silmas näiteks juhtumeid, mil patsiendi seisund on äkki muutunud eluohtlikuks mitme trauma, rabanduse või südameinfarkti tõttu ning vaja on viivitamatut meditsiinilist sekkumist. Kõnealuste juhtumite korral võib osutuda vajalikuks sekkumine juba loa saanud käimasoleva kliinilise uuringu raames. Teatavates **erakorralise abi olukordades ei ole aga** võimalik sekkumiseelset teadvat nõusolekut saada. Sellepärast tuleks määrusega kehtestada selged reeglid, millega sätestatakse, et selliseid patsiente tohib kliinilisse uuringusse kaasata ainult väga rangetel tingimustel. Lisaks peaks kõnealune kliiniline uuring olema otseses seoses terviseprobleemiga, mille tõttu ei ole **terapeutilise kontsentratsiooni jooksul võimalik** saada osaleja või tema seadusliku esindaja teadvat nõusolekut. Arvestada tuleks patsiendi kõiki varem esitatud vastuväiteid ning uuringus osaleja või tema **seadusliku** esindaja teadvat nõusolekut tuleb taotleda esimesel võimalusel.
- (37) Et patsiendid saaksid hinnata kliinilises uuringus osalemise võimalusi ning et asjaomasel liikmesriigil oleks võimalik kliinilist uuringut igakülselt kontrollida, tuleks teatada kliinilise uuringu alustamisest, uuringus osalejate värbamise lõpetamisest ning kliinilise uuringu lõpetamisest. Rahvusvaheliste standardite kohaselt tuleks kliinilise uuringu tulemused teatada ühe aasta jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest alates.

- (38) *Võimalike osalejate värbamisega seotud esimese toimingu kuupäev on kuupäev, mil viidi ellu uuringuplaanis kirjeldatud värbamisstrateegia esimene toiming, st võimaliku uuringus osalejaga ühenduse võtmise kuupäev või konkreetse kliinilise uuringu kohta kuulutuse avaldamise kuupäev.*

- (39) *Sponsor peaks esitama kehtestatud tähtaegadeks kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte koos tavakasutajatele arusaadava kokkuvõttega ning, kui see on asjakohane, kliinilise uuringu aruande. Kui tulemuste kokkuvõtet ei ole võimalik määratud tähtajaks esitada teaduslikel põhjustel, näiteks kui kliiniline uuring jätkub veel kolmandates riikides ja uuringu selle osa andmed ei ole veel kättesaadavad, mistõttu statistilisel analüüsil ei ole mõtet, peaks sponsor seda uuringuplaanis põhjendama ning täpsustama, millal tulemused esitatakse.*
- (40) Et sponsor saaks kogu potentsiaalselt asjaomast ohutusalast teavet hinnata, peaks uurija teda reeglina kõigist tõsistest kõrvalnähtudest teavitama.
- (41) Sponsor peaks hindama uurijalt saadud teavet ja edastama Euroopa Ravimiametile („ravimiamet”) ohutusalase teabe tõsiste kõrvalnähtude kohta, mida peetakse võimalikeks seniteadmata tõsisteks kõrvaltoimeteks.
- (42) Ravimiamet peaks sama teabe edastama liikmesriikidele, et nad saaksid seda hinnata.

- (43) Inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise konverentsi liikmed töötasid ühiselt välja heade kliiniliste tavade üksikasjalikud juhised, mis on kliiniliste uuringute kavandamise, läbiviimise, andmete talletamise ja uuringute kohta aruannete esitamise rahvusvaheliselt tunnustatud standardiks kooskõlas Maailma Arstide Liidu Helsingi deklaratsioonist lähtuvate põhimõtetega. Kliiniliste uuringute kavandamise, läbiviimise, andmete talletamise ja uuringute kohta aruannete esitamise käigus võib asjakohaste kvaliteedinõuete suhtes tekkida spetsiifilisi küsimusi. Sel juhul tuleks võtta nõuetekohaselt arvesse inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise konverentsi juhiseid heade kliiniliste tavade kohta eeldusel, et komisjon ei ole välja andnud muid spetsiifilisi suuniseid ning juhised on käesoleva määrusega vastavuses.
- (44) Sponsor peaks kliinilise uuringu läbiviimist nõuetekohaselt seirama, et tagada tulemuste stabiilsus ja usaldusväärsus. Järelevalve võib kaasa aidata ka uuringus osaleja ohutuse tagamisele, võttes arvesse kliinilise uuringu laadi ja uuringus osalejate põhiõiguste austamist. Järelevalve ulatuse kindlaksmääramisel tuleks võtta arvesse kliinilise uuringu laadi.

- (45) Kliinilise uuringuga seotud isikutel, eriti uurijatel ja teistel *tervishoiutöötajatel*, peaks olema oma ülesannete täitmiseks nõuetekohane ettevalmistus ja kliinilise uuringu tegemise kohad peaksid olema kliinilise uuringu jaoks sobivad.
- (46) *Kliinilistes uuringutes osalejate ohutuse ning uuringuist saadavate andmete usaldusväärsuse ja stabiilsuse tagamiseks on asjakohane sätestada, et uuritavate ravimite jälgitavuse, säilitamise, tagastamise ja hävitamise kohta peaks olema kehtestatud kord olenevalt kliinilise uuringu laadist. Samadel põhjustel peaks selline kord olema ka müügiloata täiendavate ravimite kohta.*
- (47) Kliinilise uuringu käigus võib sponsor tuvastada kliinilise uuringu tegemise eeskirjade tõsiseid rikkumisi. Neist tuleks asjaomastele liikmesriikidele teatada, et liikmesriigid saaksid vajadusel meetmeid võtta.

- (48) Lisaks võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete ilmnemisele võib olla ka muid kõrvalnähte, mis on riski ja kasu suhte seisukohast olulised ning millest tuleks asjaomastele liikmesriikidele õigeaegselt teatada. ***Osalejate ohutuse seisukohast on tähtis, et asjaomaseid liikmesriike teavitataks lisaks tõsistele kõrvalnähtudele või tõsistele kõrvaltoimetele ka muudest ootamatutest kõrvalnähtudest, mis võiksid oluliselt mõjutada ravimi riski ja kasu suhte hinnangut või viia muutusteni ravimi manustamises või kliinilise uuringu üldises läbiviimises. Selliste ootamatute kõrvalnähtude näiteks on oodatavate tõsiste kõrvaltoimete esinemismäära selline suurenemine, mis võib olla kliiniliselt oluline, oluline oht patsiendirühmale, nt ravimi tõhususe puudumine või suure tähtsusega ohutusteave hiljuti tehtud loomkatsetest (nt kantserogeensus).***
- (49) Kui ootamatute kõrvalnähtude tõttu tuleb kliinilist uuringut kiiresti muuta, peaks sponsoril ja uurijal olema võimalik võtta kiireloomulisi ohutusmeetmeid eelnevat luba taotlemata. ***Kui sellised meetmed tähendavad kliinilise uuringu ajutist peatamist, peaks sponsor enne kliinilise uuringu jätkamist esitama taotluse oluliste muudatuste tegemiseks.***

- (50) Et tagada kliinilise uuringu tegemise vastavus uuringuplaanile ning et uurijatel oleks vajalik teave uuritavate ravimite kohta, mida nad manustavad, peaks sponsor andma uurijatele uurijateatmikud.
- (51) Kliinilise uuringu käigus saadud teavet tuleks talletada, käidelda ja säilitada nõuetekohaselt, et tagada uuringus osalejate õigused ja ohutus, kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsus ja usaldusväärsus, täpne aruandlus ja tõlgendamine, tõhus sponsoripoolne järelevalve ja liikmesriikide poolne ■ tõhus inspekteerimine.
- (52) Et oleks võimalik näidata vastavust uuringuplaanile ja käesolevale määrusele, peaks kliinilise uuringu peatoimik, mis sisaldab asjaomast dokumentatsiooni tõhusa järelevalve võimaldamiseks (tõhus sponsoripoolne järelevalve ja liikmesriikide poolne ■ tõhus inspekteerimine), olema sponsori ja uurija valduses. Kliinilise uuringu peatoimik tuleks nõuetekohaselt arhiveerida, et võimaldada järelevalvet ka pärast kliinilise uuringu lõpetamist.
- (53) ***Müügiluba omavate täiendavate ravimite kättesaadavusega seotud probleemide korral võib kliinilises uuringus põhjendatud juhtudel kasutada müügiiloata täiendavaid ravimeid. Müügiluba omavate täiendavate ravimite hinda ei loeta selliste ravimite kättesaadavust mõjutavaks teguriks.***

- (54) Uurimis- ja arendusalasteks katsetusteks ettenähtud ravimid on Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ ¹ reguleerimisalast välja jäetud. Selliste ravimite hulka kuuluvad ka kliinilistes uuringutes kasutatavad ravimid. Nende suhtes peaksid kehtima konkreetSED eeskirjad, mille puhul on arvesse võetud niisuguste ravimite eripärasid. Eeskirjade kehtestamisel tuleks eristada uuritavaid ravimeid (uuritav ravim ja selle võrdlusravimid, sealhulgas platseebod) ning täiendavaid ravimeid (ravimid, mida kasutatakse kliinilises uuringus, kuid mitte uuritavate ravimitena), näiteks tausttravis kasutatavad ravimid, provokatsioonained, päästeravimid või ravimid, mida kliinilises uuringus kasutatakse tulemusnäitajate hindamiseks. Täiendavate ravimite hulka ei tohiks arvata kaasuvaid ravimeid, st ravimeid, mis ei ole kliinilise uuringuga seotud ning mis ei ole kliinilise uuringu kavandamisel asjakohased.

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta* (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67).

- (55) Uuringus osaleja ohutuse ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsuse ja usaldusväärsuse tagamiseks ning selleks, et võimaldada uuritavate ja täiendavate ravimite tarnimist kliiniliste uuringute kohtades kogu liidus, tuleks kehtestada nii uuritavate kui ka täiendavate ravimite tootmist ja importi käsitlevad eeskirjad. Nagu direktiivis 2001/20/EÜ, peaksid need eeskirjad kajastama direktiiviga 2001/83/EÜ hõlmatud toodete heade tootmistavade eeskirju. Üksikutel erijuhtudel peaks olema lubatud ka nimetatud eeskirjadest kõrvalekaldumine, et kliinilise uuringu tegemist hõlbustada. Seetõttu peaksid kohaldatavad eeskirjad võimaldama mõningat paindlikkust eeldusel, et uuringus osalejate ohutus ning uuringu käigus saadud andmete stabiilsus ja usaldusväärsus on tagatud.
- (56) *Nõuet, et uuritaval ravimil peab olema müügi- või impordiluba, ei tuleks kohaldada uuritavate radiofarmatseutiliste preparaatide suhtes, mis valmistatakse radionukliidide generaatorite, komplektide või prekursorite alusel tootja kasutusjuhendi järgi kasutamiseks haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas lükmesriigis samas kliinilises uuringus.*

- (57) Uuringus osaleja ohutuse ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsuse ja usaldusväärsuse tagamiseks ning selleks, et võimaldada uuritavate ja täiendavate ravimite tarnimist kliiniliste uuringute tegemise kohtadesse kogu liidus, peaksid nii uuritavad kui ka täiendavad ravimid olema nõuetekohaselt märgistatud. Märgistamiseeskirjad peaksid olema kohandatud vastavalt uuringus osalejate ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsuse ja usaldusväärsuse suhtes tekkida võivatele ohtudele. Kui uuritav või täiendav ravim on vastavalt direktiivile 2001/83/EÜ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 726/2004¹ loa saanud ravimina juba turule viidud, ei ole täiendav märgistus reeglina nõutav kliiniliste uuringute puhul, mille korral märgistust ei peideta. Lisaks leidub teatavaid konkreetseid ravimeid nagu radiofarmatseutilised preparaadid, mida kasutatakse diagnostilise uuritava ravimina – nende jaoks üldised märgistamiseeskirjad ei sobi, arvestades kliinilistes uuringutes kasutatavate radiofarmatseutiliste preparaatide suhtes kehtivat ranget kontrolli.
- (58) Vastutusalade selge määratlemise tagamiseks toodi direktiivis 2001/20/EÜ kooskõlas rahvusvaheliste suunistega sisse kliinilise uuringu „sponsori” mõiste. See mõiste tuleks alles jätta.

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelvalve kohta ning millega asutatakse Euroopa ravimiamet (ELT L 136, 30.4.2004, lk 1).*

- (59) Tegelikkuses võivad kliinilist uuringut ühiselt läbi viia teadlaste või teadusasutuste hajusad mitteametlikud võrgustikud. Need võrgustikud peaksid olema kliinilise uuringu kaassponsorid. Et mitte nõrgendada kliinilise uuringuga seotud vastutuse mõistet, peaksid juhul, kui kliinilisel uuringul on mitu sponsorit, kehtima nende kõigi suhtes käesolevas määruses sponsorile pandud kohustused. Siiski peaks kaassponsoritel olema võimalus sponsorikohustusi lepingulise kokkuleppe alusel jagada.
- (60) *Tagamaks, et liikmesriigid saaksid võtta määruse täitmise tagamiseks meetmeid ja et asjakohastel juhtudel oleks võimalik alkatada õigusmenetlusi, on asjakohane sätestada, et sponsoreid, kes ei asu liidus, esindaks liidus seaduslik esindaja. Liikmesriikide tsiviil- ja kriminaalvastutuse eri käsitusi arvestades on siiski asjakohane, et oma territooriumiga seoses otsustab iga asjassepuutuv liikmesriik ise, kas ta nõuab sellist seaduslikku esindajat, tingimusel et vähemalt üks kontaktisik asub liidus.*
- (61) Kui kliinilise uuringu käigus on uuringus osaleja kannatanud kahju, mis kuulub uurija või sponsori tsiviil- või kriminaalvastutuse alla, peaksid vastutuse tingimused, sh põhjuslikkuse küsimused ning kahju ja karistuse määrad, olema reguleeritud siseriikliku õigusega.

- (62) Kliiniliste uuringute puhul ■ peaks olema tagatud nende kahjude hüvitamine, mis on kehtivate õigusaktide kohaselt väljamõistatud. *Seetõttu peaksid liikmesriigid tagama, et uuringus osalejatele on tekitatud kahjude hüvitamiseks olemas hüvitussüsteemid, mis vastavad riski olemusele ja määrale.*

■

- (63) Asjaomane liikmesriik peaks olema volitatud kliinilise uuringu *luba tühistama*, kliinilist uuringut peatama või *sponsorilt nõudma, et ta muudaks kliinilist uuringut*.
- (64) Käesoleva määruse täitmise tagamiseks peaks liikmesriikidel olema võimalik korraldada inspekteerimisi ning neil peaks olema piisav inspekteerimissuutlikkus.
- (65) Komisjon peaks saama kontrollida, kas liikmesriigid teostavad käesoleva määruse täitmise üle nõuetekohast järelevalvet. Lisaks peaks komisjonil olema võimalus kontrollida, kas kolmandate riikide õigusraamistike puhul on tagatud vastavus käesoleva määruse ja direktiivi 2001/83/EÜ konkreetsele sätetele kolmandates riikides tehtud kliiniliste uuringute kohta.

- (66) Teabe liikumise ühtlustamiseks ja lihtsustamiseks sponsorite ja liikmesriikide ning liikmesriikide endi vahel peaks ravimiamet koostöös liikmesriikide ja komisjoniga looma ELi portaali kaudu juurdepääsetava ELi andmebaasi ning seda haldama.
- (67) *Et tagada kliiniliste uuringute piisavalt suur läbipaistvus, peaks ELi andmebaas sisaldama kogu kliinilise uuringuga seotud asjakohast teavet, mis on esitatud ELi portaali kaudu. ELi andmebaas peaks olema avalik ja andmed peaksid olema esitatud hõlpsat otsingut võimaldavas vormis koos seonduvate andmete ja dokumentidega, mida seovad ELi uuringunumber ja hüperlingid, mis viivad näiteks konkreetse uuringu kokkuvõtte, tavakasutajatele mõeldud kokkuvõtte, kliinilise uuringu plaani ja kliinilise uuringu aruande ning sama uuritavat ravimit kasutanud muude kliiniliste uuringute andmete juurde. Kõik kliinilised uuringud peaksid olema andmebaasis registreeritud enne nende alustamist. Reeglina peaksid uuringutes osalejate värbamise algus- ja lõpukuupäevad samuti ELi andmebaasis kajastuma.* Uuringus osalevate andmesubjektide isikuandmeid ei tohiks ELi andmebaasi salvestada. ELi andmebaasis sisalduv teave peaks olema avalik, välja arvatud juhul, kui konkreetsetel põhjustel ei tohi mingit osa teabest avalikustada harta artiklite 7 ja 8 kohaste eraelu puutumatuse ja isikuandmete kaitse õiguste kaitsmise tõttu. *ELi andmebaasis sisalduv üldsusele kättesaadav teave peaks aitama kaasa rahvatervise kaitsele ja Euroopa meditsiiniuuringute innovatsioonivõime tugevdamisele ning tunnustama samas sponsorite õiguspäraseid majandushuve.*
- (68) *Käesoleva määruse kohaldamisel ei tuleks kliinilise uurimuse aruannetes sisalduvaid andmeid käsitada ärisaladusena pärast seda, kui müügiluba on antud, müügiloa taotlusmenetlus on lõpule viidud, või kui müügiloa taotlus on tagasi võetud. Konfidentsiaalsena ei tuleks üldiselt käsitada ka kliinilise uuringu põhijooni, kliinilise uuringu loa hindamisaruande I osa järeldusi, kliinilise uuringu tegemisele loa andmise otsust, kliinilise uuringu olulist muutmist ja kliinilise uuringu tulemusi, sh ajutise peatamise või varajase lõpetamise põhjuseid.*

- (69) Ühe liikmesriigi piires võib kliiniliste uuringute loa andmise protsessi olla kaasatud mitu asutust. Et liikmesriikidevaheline koostöö oleks tõhus ja tulemuslik, peaks iga liikmesriik määrama ühe kontaktpunkti.
- (70) Käesolevas määruses sätestatud loamenetlust kontrollivad peamiselt liikmesriigid. Sellele vaatamata peaksid komisjon ja ravimiamet toetama menetluse sujuvat toimimist käesoleva määruse kohaselt.

- (71) Käesolevas määruses esitatud tegevuste läbiviimiseks peaks liikmesriikidel olema õigus kehtestada tasud. Liikmesriigid ei peaks aga nõudma mitme makse tasumist ühes liikmesriigis kliinilise uuringu loataotluse hindamises osalevatele eri asutustele.
- (72) Selleks et tagada käesoleva määruse ühetaolised rakendamistingimused, tuleks komisjonile anda rakendamisvolitused seoses *EudraVigilance'i andmebaasis* sponsorite *esitatud teabe hindamisel* tehtava liikmesriikide vahelise koostöö eeskirjade kehtestamise ja muutmisega *ning kontrollimenetluste üksikasjaliku korra määratlemisega*. Neid volitusi tuleks teostada vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) nr 182/2011 ¹.

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. veebruari 2011. aasta määrus (EL) nr 182/2011, millega kehtestatakse eeskirjad ja üldpõhimõtted, mis käsitlevad liikmesriikide läbiviidava kontrolli mehhanisme, mida kohaldatakse komisjoni rakendamisvolituste teostamise suhtes* (ELT L 55, 28.2.2011, lk 13).

- (73) ***Käesoleva määruse teatavate vähemtähtsate osade täiendamiseks ja muutmiseks*** peaks komisjonil olema õigus võtta kooskõlas Euroopa Liidu toimimise lepingu (ELi toimimise leping) artikliga 290 vastu delegeeritud õigusakte käesoleva määruse I, II, IV ja V lisa muutmise kohta, et kohandada neid tehnika arenguga ja võtta arvesse arenguid kliiniliste uuringute alastes rahvusvahelistes regulatsioonides, mis puudutavad liitu või liikmesriike; III lisa muutmise kohta, et parandada ravimiohutuse alaset teavet, kohandada tehnilisi nõudeid tehnika arenguga või võtta arvesse arenguid kliiniliste uuringute ohutusnõuete alastes rahvusvahelistes regulatsioonides, mis on vastu võetud organite poolt, mille töös liit või liikmesriigid osalevad; hea tootmistava põhimõtete ja suuniste täpsustamise kohta, uuritava ravimi kvaliteeti tagavate inspeksioonide üksikasjaliku korralduse kohta; VI lisa muutmise kohta, et tagada kliinilises uuringus osaleja ohutus ja kliinilise uuringu käigus saadud teabe usaldusväärsus ja tõepärasus ja võtta arvesse tehnika arengut . On eriti oluline, et komisjon viiks oma ettevalmistava töö käigus läbi asjakohaseid konsultatsioone, sealhulgas ekspertide tasandil. Delegeeritud õigusaktide ettevalmistamisel ja koostamisel peaks komisjon tagama asjaomaste dokumentide sama- ja õigeaegse ning asjakohase edastamise Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

- (74) *Direktiiviga 2001/83/EÜ sätestatakse, et see direktiiv ei mõjuta selliste siseriiklike õigusaktide kohaldamist, millega keelatakse abordi esilekutsumiseks kasutatavate ravimite müük, tarnimine ja kasutamine või piiratakse seda.* Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 4 lõikega 5 sätestatakse, et kõnealune direktiiv ja kõik selles osutatud määrused ei mõjuta põhimõtteliselt liikmesriigi õigusakte, millega keelatakse või piiratakse mis tahes konkreetset tüüpi inimrakkude või loomsete rakkude kasutamist. Ka käesolev määrus ei tohiks mõjutada liikmesriigi õigusakte, millega keelatakse või piiratakse mis tahes konkreetset tüüpi inimrakkude või loomsete rakkude **või abordi esilekutsumiseks kasutatavate ravimite** müüki, tarnimist või kasutamist. Lisaks selle ei tohiks käesolev määrus mõjutada liikmesriigi õigusakte, millega keelatakse või piiratakse **narkootilisi aineid sisaldavate ravimite** müüki, tarnimist või kasutamist **kehtivate asjakohaste rahvusvaheliste konventsioonide, nagu näiteks ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtne konventsioon, tähenduses**. Nagu on sätestatud ka direktiivis 2001/83/EÜ, peaksid liikmesriigid edastama kõnealused siseriiklikud õigusnormid komisjonile.
- (75) *Direktiivis 2001/20/EÜ on sätestatud, et geeniteraapia uuringuid, mille tulemuseks on uuringus osaleja algse geneetilise identiteedi muutmine, ei tohi läbi viia. On asjakohane jätta nimetatud säte kehtima.*

- (76) Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 95/46/EÜ¹ kohaldatakse käesoleva määruse raamistikus isikuandmete töötlemise suhtes liikmesriikides liikmesriikide pädevate asutuste, eelkõige liikmesriikide määratud sõltumatute ametiasutuste järelevalve all, ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 45/2001² kohaldatakse seoses isikuandmete töötlemisega, millega tegelevad komisjon ja ravimiamet käesoleva määruse raames Euroopa andmekaitseinspektori järelevalve all.
- Need õigusaktid tugevdavad isikuandmete kaitse õigusi, sh õigust andmetele juurde pääseda, neid parandada ja kustutada, ning täpsustavad olukordi, millal neid õigusi võib piirata. Isikuandmete kaitsega seotud õiguste järgimist silmas pidades, kaitstes samas kliinilistest uuringutest saadud teaduslikel eesmärkidel kasutatavate andmete stabiilsust ja usaldusväärsust ning kliinilistes uuringutes osalejate ohutust, on asjakohane sätestada, piiramata direktiivi 95/46/EÜ kohaldamist, et antud nõusoleku tagasivõtmine ei tohiks mõjutada juba tehtud tegevuste tulemusi, nt selliste andmete säilitamist ja kasutamist, mis antud nõusoleku kohaselt on saadud enne nõusoleku tagasivõtmist.*

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 24. oktoobri 1995. aasta direktiiv 95/46/EÜ üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ja selliste andmete vaba liikumise kohta (EÜT L 281, 23.11.1995, lk 31).*

² *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 18. detsembri 2000. aasta määrus (EÜ) nr 45/2001 üksikisikute kaitse kohta isikuandmete töötlemisel ühenduse institutsioonides ja asutustes ning selliste andmete vaba liikumise kohta (EÜT L 8, 12.1.2001, lk 1).*

- (77) *Uuringus osalejad ei peaks ise uuritavate ravimite, täiendavate ravimite, nende manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete ja uuringuplaanis konkreetselt nõutud protseduuride eest maksma, välja arvatud kui asjaomase liikmesriigi õiguses on sätestatud teisiti.*
- (78) Käesolevas määruses sätestatud loamenetlust tuleks hakata rakendama nii ruttu kui võimalik, et sponsorid saaksid lihtsustatud loamenetlusest kasu. Kuid *arvestades* loamenetluse jaoks vajalike ulatuslike IT-rakenduste *tähtsust* liidu tasandil, on kohane sätestada, et käesolevat määrust hakatakse kohaldama *alles siis, kui on kontrollitud, et ELi portaal ja ELi andmebaas toimivad täielikult.*
- (79) Direktiiv 2001/20/EÜ tuleks kehtetuks tunnistada, et tagada, et kliiniliste uuringute tegemise kohta kehtib liidus ainult üks eeskirjakogum. Ülemineku hõlbustamiseks käesolevas määruses sätestatud eeskirjadele tuleks sponsoritel lubada üleminekuajal kliinilist uuringut alustada ja läbi viia vastavalt direktiivile 2001/20/EÜ.

- (80) Käesolev määrus on kooskõlas peamiste rahvusvaheliste juhenddokumentidega kliiniliste uuringute kohta, nagu Maailma Arstide Liidu Helsingi deklaratsiooni ■ 2008. aasta versioon ja head kliinilised tavad, mis põhinevad Helsingi deklaratsioonil.
- (81) *Direktiivi 2001/20/EÜ kohaldamisel saadud kogemused on ka näidanud, et suure osa kliinilistest uuringutest viivad läbi mitteärilisel eesmärgil tegutsevad sponsorid. Mitteärilisel eesmärgil tegutsevad sponsorid tuginevad sageli rahastusele, mis lähtub osaliselt või tervenisti avaliku sektori vahenditest või heategevusest. Et nende väärtuslikku panust võimalikult hästi ära kasutada ja nende teadusuuringuid veelgi edendada, ilma et sellega kahjustataks kliiniliste uuringute kvaliteeti, peaksid liikmesriigid võtma meetmeid mitteärilisel eesmärgil tegutsevate sponsorite uuringute stimuleerimiseks.*

- (82) Käesolev määrus põhineb kahetisel õiguslikul alusel: ELi toimimise lepingu artiklil 114 ja artikli 168 lõike 4 punktil c. Määruse eesmärk on saavutada siseturg kliiniliste uuringute ja inimtervishoiu kasutatavate ravimite osas kõrge tervisekaitse tasemest lähtuvalt. Samal ajal kehtestatakse käesoleva määrusega ravimitele kõrge kvaliteedi- ja ohutusnõuded kõnealuste toodetega seotud ühiste ohutusprobleemide lahendamiseks. Mõlemaid eesmärke püütakse saavutada samaaegselt. Need kaks eesmärki on lahutamatult seotud ning võrdselt olulised. Seoses Euroopa Liidu toimimise lepingu artikliga 114 ühtlustatakse käesoleva määruse abil kliiniliste uuringute tegemise eeskirju liidus, tagades seega siseturu toimimise kliiniliste uuringute tegemise osas mitmes liikmesriigis, kliinilise uuringu käigus saadud ja muu kliinilise uuringu loataotluses esitatud andmete või ravimi liidu turule viimise aktsepteerimise kogu Euroopa Liidus, samuti kliinilises uuringus kasutatud ravimite vaba liikumise. Seoses Euroopa Liidu toimimise lepingu artikli 168 lõike 4 punktiga c kehtestatakse käesoleva määrusega ravimite kõrge kvaliteedi- ja ohutusnõuded, tagades, et kliiniliste uuringute käigus saadud andmed on stabiilsed ja usaldusväärsed, mis omakorda tagab, et ravimeetodid ja ravimid, millega patsientide ravimist eeldatavalt tõhustatakse, põhinevad stabiilsetel ja usaldusväärsel andmetel. Lisaks kehtestatakse käesoleva määrusega kliinilises uuringus kasutatavate ravimite kõrge kvaliteedi- ja ohutusnõuded, tagades seega uuringus osalejate ohutuse.

- (83) Käesolev määrus austab põhiõigusi ja järgib iseäranis hartas tunnustatud põhimõtteid, eelkõige õigust inimväärikusele, isikupuutumatusse, lapse õigusi, era- ja perekonnaelu austamist, õigust isikuandmete kaitsele ning kunsti ja teadustegevuse vabadust. Liikmesriigid peaksid käesolevat määrust kohaldama kooskõlas nimetatud õiguste ja põhimõtetega.
- (84) *Euroopa andmekaitseinspektor on kooskõlas määruse (EÜ) nr 45/2001 artikli 28 lõikega 2 oma arvamuse¹ esitanud.*

¹ *ELT C 253, 3.9.2013, lk 10.*

- (85) Kuna käesoleva määruse eesmärki, nimelt tagada terves liidus kliiniliste uuringute andmete stabiilsus ja usaldusväärsus, kindlustades samas kliinilises uuringus osalejate *õigused*, ohutuse, *väärikuse* ja *heaolu*, ei suuda liikmesriigid piisavalt saavutada, küll aga saab seda selle ulatuse tõttu paremini saavutada liidu tasandil, võib liit võtta meetmeid kooskõlas ELi lepingu artiklis 5 sätestatud subsidiaarsuse põhimõttega. Kõnealsuses artiklis sätestatud proportsionaalsuse põhimõtte kohaselt ei lähe käesolev määrus nimetatudeesmärgi saavutamiseks vajalikust kaugemale,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

I peatükk

Üldsätted

Artikkel 1

Kohaldamisala

Käesolevat määrust kohaldatakse **kõigi** liidus tehtavate kliiniliste uuringute suhtes.

Seda ei kohaldata ravisse mittesekkuvate uuringute suhtes.

Artikkel 2

Mõisted

1. Käesolevas määruses kasutatakse järgmisi mõisteid: „ravim”, „radiofarmatseutiline preparaat”, „kõrvaltoime”, „tõsine kõrvaltoime”, „sisepakend” ja „välispakend”, mis on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõigetes 2, 6, 11, 12, 23 ja 24.

2. Käesolevas direktiivis kasutatakse lisaks järgmisi mõisteid:

(1) „kliiniline uurimus” – inimestega seotud mis tahes uurimine, mille eesmärk on

- a) avastada või tõestada ühe või mitme ravimi kliiniline, farmakoloogiline ja/või muu farmakodünaamiline toime;
- b) kindlaks teha ühe või mitme ravimi mis tahes kõrvaltoime; või
- c) uurida ühe või mitme ravimi imendumist, jaotumist, metabolismi ja eritumist

eesmärgiga määrata kindlaks nende ravimite ohutus ja/või tõhusus;

- (2) „kliiniline uuring” – kliiniline uurimus, mille puhul on täidetud üks järgmistest tingimustest:

■

- a) uuringus osalejale konkreetse ravistrateegia määramine otsustatakse eelnevalt ning see ei jää asjaomase liikmesriigi tavapärase kliinilise praktika piiresse;
 - b) uuritavate ravimite väljakirjutamise otsus langetatakse koos otsusega uuringus osaleja kliinilisse uuringusse kaasamise kohta või
 - c) lisaks tavapärase kliinilise praktika järgimisele tehakse uuringus osalejatega diagnostilisi või jälgimisega seotud lisaprotseduure;
- (3) „vähesekkuv kliiniline uuring” – kliiniline uuring, mille puhul on täidetud üks järgmistest tingimustest:
- a) uuritavatel ravimitel (***välja arvatud platseebod***) on müügiluba;

- b) kliinilise uuringu plaani kohaselt:
 - i) kasutatakse uuritavaid ravimeid vastavalt müügiloa tingimustele või
 - ii) *uuritavate ravimite* kasutamine *on tõenduspõhine ja neid toetavad avaldatud teaduslikud tõendid uuritavate ravimite ohutuse ja tõhususe kohta* mis tahes asjaomases liikmesriigis;
 - c) diagnostilised või jälgimisega seotud lisaprotseduurid kujutavad endast vaid minimaalset täiendavat riski või koormust uuringus osalejate ohutusele võrreldes asjaomase liikmesriigi tavapärase kliinilise praktikaga;
- (4) „mittesekkuv uurimus” – muu kliiniline uurimus kui kliiniline uuring;
- (5) „uuritav ravim” – kliinilise uuringu käigus uuritav ravim või võrdlusravimina kasutatav ravim, sealhulgas platseebo;

- (6) „tavapärane kliiniline praktika” – haiguse või tervisehäire diagnoosimisel, ennetamisel või ravimisel järgitav tüüpiline ravirežiim;
- (7) „uudne uuritav ravim” – uuritav ravim, mis on Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007¹ artikli 2 lõike 1 punkti a tähenduses uudne ravim;
- (8) „täiendav ravim” – *uuringuplaanis kirjeldatud* kliinilise uuringu *otstarbel* kasutatav muu ravim kui uuritav ravim;
- (9) „müügiloaga uuritav ravim” – määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel või asjaomases liikmesriigis direktiivi 2001/83/EÜ alusel loa saanud ravim (olenemata ravimi märgistamise suhtes tehtud muudatustest), mida kasutatakse uuritava ravimina;

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määrus uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121).*

- (10) „müügiloaga täiendav ravim” – määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel või asjaomases liikmesriigis direktiivi 2001/83/EÜ alusel loa saanud ravim (olenemata ravimi märgistamise suhtes tehtud muudatustest), mida kasutatakse täiendava ravimina;
- (11) *„eetikakomitee” – liikmesriigis kooskõlas selle liikmesriigi õigusega asutatud sõltumatu organ, kellele on antud volitused anda käesoleva määruse tähenduses arvamusi, milles võetakse arvesse tavakasutajate, eelkõige patsientide ja patsientide organisatsioonide seisukohti;*
- (12) „asjaomane liikmesriik” – liikmesriik, milles on esitatud käesoleva määruse II ja III peatüki alusel vastavalt kliinilise uuringu või oluliste muudatuste tegemiseks vajaliku loa taotlus;
- (13) „oluline muudatus” – kliinilise uuringu mis tahes aspekti mis tahes muudatus, mis tehakse pärast artiklites 8, 14, 19, 20 või 23 osutatud otsuse teatavakstegemist ning mis tõenäoliselt mõjutab oluliselt uuringus osalejate ohutust või õigusi või uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsust ja stabiilsust;

- (14) „sponsor” – üksikisik, ettevõtte, institutsioon või organisatsioon, kes vastutab kliinilise uuringu algatamise, **■** juhtimise *ja/või rahastamise korraldamise* eest;
- (15) „uurija” – isik, kes vastutab kliinilise uuringu läbiviimise eest kliinilise uuringu kohas;
- (16) *„vastutav uurija” – uurija, kes on kliinilist uuringut kliinilise uuringu kohas läbi viiva uurijate meeskonna vastutav juht;*
- (17) „uuringus osaleja” – isik, kes osaleb kliinilises uuringus uuritava ravimi saajana või võrdlusrühma liikmena;
- (18) „alaealine” – isik, kes asjaomase liikmesriigi õigusaktide järgi ei ole veel vanuse poolest õiguslikult pädev teadva nõusoleku andmiseks;
- (19) „piiratud teovõimega isik” – isik, kes asjaomase liikmesriigi õigusaktide järgi on **■** ebapädev teadva nõusoleku andmiseks muul kui alaealisusega seotud põhjusel;

- (20) „**seaduslik** esindaja” – füüsiline või juriidiline isik, asutus või organ, **kellel** asjaomase liikmesriigi õiguse kohaselt **on volitused anda teadev nõusolek** uuringus osaleva piiratud teovõimega isiku või alaealise nimel;
- (21) „teadev nõusolek” – kliinilises uuringus osaleja **vaba ja** vabatahtlik väljendus valmiduse kohta osaleda konkreetses kliinilises uuringus, mis on antud pärast seda, kui teda on kliinilises uuringu kõigist osalusotsuse seisukohast asjakohastest aspektidest teavitatud, **või alaealiste ja piiratud teovõimega isikute puhul nende seadusliku esindaja luba või nõusolek nende** kliinilisse uuringusse kaasamiseks;
- (22) „uuringuplaan” – dokument, milles kirjeldatakse uuringu eesmärgi, kavandamist, metoodikat, statistilisi kaalutlusi ja korraldust. **Mõiste „uuringuplaan” viitab uuringuplaani ja uuringuplaani muudatuste üksteisele järgnevatele versioonidele;**
- (23) „uurijateatmik” – **inimestega läbiviidavas ravimi või ravimite uuringus uuritava ravimi või uuritavate ravimite uuringu suhtes oluliste kliiniliste ja mittekliiniliste andmete kogum;**

- (24) „tootmine” – täielik ja osaline tootmine, samuti osadeks jagamise, pakkimise ja märgistamise mitmesugused protsessid (sealhulgas pimemenetlus);
- (25) „kliinilise uuringu alustamine” – võimaliku *konkreetses kliinilises* uuringus osaleja värbamisega seotud esimene toiming, kui uuringuplaanis ei ole ette nähtud teisiti;
- (26) „kliinilise uuringu lõpetamine” – viimase uuringus osaleja viimane visiit *või* uuringuplaanis ette nähtud *hilisem aeg*;
- (27) „*kliinilise uuringu varasem lõpetamine*” – *kliinilise uuringu ennetähtaegne lõpetamine mis tahes põhjusel enne, kui on täidetud uuringuplaanis esitatud tingimused*;
- (28) „kliinilise uuringu ajutine peatamine” – kliinilise uuringu *plaanis mitte ette nähtud* katkestamine sponsori poolt kavatsusega seda hiljem taas jätkata;
- (29) „kliinilise uuringu peatamine” – kliinilise uuringu katkestamine liikmesriigi poolt;

- (30) „head kliinilised tavad” – kliiniliste uuringute kavandamise, läbiviimise, teostuse, järelevalve, auditeerimise, andmete talletamise, analüüsimise ja aruandmise üksikasjalike eetiliste ja teaduslike kvaliteedinõuete kogum, millega tagatakse, et uuringus osalejate õigused, ohutus ja heaolu on kaitstud ning kliinilise uuringu käigus saadud andmed on stabiilsed ja usaldusväärsed;
- (31) „inspekteerimine” – pädeva asutuse toiming, mis seisneb dokumentide, ruumide, andmete, kvaliteedi tagamise korra ja muude vahendite ametlikus läbivaatamises, mis on pädeva asutuse arvates kliinilise uuringuga seotud ja mis võivad asuda kliinilise uuringu kohas, sponsori ja/või lepinguosalise uurimisorganisatsiooni rajatistes või muudes asutustes, mida pädev asutus peab kohaseks inspekteerida;
- (32) „kõrvalnäht” – mis tahes soovimatu meditsiiniline näht uuringus osalejal, kellele on manustatud ravimit, ning mis ei pruugi olla selle raviga põhjuslikus seoses;
- (33) „tõsine kõrvalnäht” – mis tahes soovimatu meditsiiniline näht, mis annusest sõltumata nõuab statsionaarset haiglaravi või selle pikendamist, lõpeb püsiva või tõsise puude või töövõimetusega, põhjustab kaasasündinud väärarengu, sünnidefekti, on eluohtlik või lõpeb surmaga;

(34) „Seniteadmata tõsine kõrvaltoime” – tõsine kõrvaltoime, mis oma olemuse, raskusastme ja tagajärgede poolest ei ole ravimi ohutusalase teabega kooskõlas;

(35) „*Kliinilise uurimuse aruanne*” – *kliinilist uuringut käsitlev aruanne, mis on koostatud hõlpsat otsingut võimaldavas vormis ja koostatud direktiivi 2001/83/EÜ I lisa I osa mooduli 5 kohaselt ning esitatakse müügiloataotlusega.*

3. Käesolevas määruses käsitatakse uuringus osalejat, kes kuulub nii „alaealise” kui ka „piiratud teovõimega isiku” määratluse alla, piiratud teovõimega isikuna.

Artikkel 3

Üldpõhimõte

Kliinilist uuringut võib teha ainult juhul kui:

- a) uuringus osaleja õigused, ohutus, **väärikus** ja heaolu on kaitstud **ja kõigi muude huvide suhtes ülimuslikud** ning
- b) **see kavandatakse viisil, mis võimaldab saada stabiilseid ja usaldusväärseid andmeid.**

II peatükk
Kliinilise uuringu loamenetlus

Artikkel 4

Eelnev luba

Kliiniline uuring tuleb käesoleva määruse kohaselt teaduslikust ja eetilisest seisukohast läbi vaadata ja sellele on vaja luba.

Eetilise kontrolli teeb eetikakomitee kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega.

Eetikakomitee kontroll võib hõlmata artiklis 6 osutatud kliinilise uuringu loa hindamisaruande I osas käsitletavaid aspekte ja artiklis 7 osutatud hindamisaruande II osas käsitletavaid aspekte vastavalt igale asjaomasele liikmesriigile.

Liikmesriik tagab, et eetikakomitee kontrolli tähtajad ja menetlused on vastavuses käesolevas määruses sätestatud kliinilise uuringu loataotluse hindamise tähtaegade ja menetlustega.

Artikkel 5

Taotluse esitamine

1. Loa saamiseks esitab sponsor artiklis 80 osutatud portaali („ELi portaal”) kaudu eeldatavatele asjaomastele liikmesriikidele taotlustoimiku.

Sponsor esitab ühe asjaomase liikmesriigi aruandvaks liikmesriigiks.

Kui asjaomane liikmesriik, kes ei ole aruandev liikmesriik, soovib hakata aruandvaks liikmesriigiks või kui esitatud liikmesriik ei soovi hakata aruandvaks liikmesriigiks, teavitatakse sellest kõiki asjaomaseid liikmesriike ELi portaali kaudu mitte hiljem kui kolm päeva pärast taotlustoimiku esitamist.

Kui ainult üks asjaomane liikmesriik soovib hakata aruandvaks liikmesriigiks või kui kliiniline uuring hõlmab ainult üht liikmesriiki, siis on see liikmesriik aruandev liikmesriik.

Kui aruandvaks liikmesriigiks ei soovi hakata ükski asjaomane liikmesriik või kui aruandvaks liikmesriigiks soovib hakata rohkem kui üks asjaomane liikmesriik, valitakse aruandev liikmesriik kokkuleppel asjaomaste liikmesriikide seast, võttes arvesse artikli 85 lõike 2 punktis c osutatud soovitusi.

Kui asjaomased liikmesriigid ei jõua omavahel kokkuleppele, saab aruandvaks liikmesriigiks liikmesriik, kes esitati aruandvaks liikmesriigiks.

Aruandev liikmesriik teatab sponsorile ja teistele asjaomastele liikmesriikidele, et ta on aruandev liikmesriik, ELi portaali kaudu kuue päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

2. *Kui sponsor esitab taotluse vähesekkuva kliinilise uuringu läbiviimiseks, mille puhul uuritavat ravimit ei kasutata müügiloo tingimuste kohaselt, kuid selle ravimi kasutamine on tõenduspõhine ja seda toetavad avaldatud teaduslikud tõendid selle ravimi ohutuse ja tõhususe kohta, esitab sponsor aruandvaks liikmesriigiks ühe asjaomase liikmesriigi, kus ravimit tõenduspõhistel alustel kasutatakse.*
3. Kümne päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest **kontrollib** aruandev liikmesriik taotlust, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide väljendatud kaalutlusi, ja teavitab sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:

■

- (a) kas taotletud kliiniline uuring kuulub käesoleva määruse reguleerimisalasse;
- (b) kas taotlustoimik on I lisa kohaselt täielik;

■

Asjaomased liikmesriigid võivad teavitada aruandvat liikmesriiki kõikidest taotluse kontrollimist puudutavatest kaalutlustest seitsme päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

- 4. Kui ■ aruandev liikmesriik ei ole sponsorit lõike 3 esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, loetakse taotletud kliiniline uuring käesoleva määruse reguleerimisalasse kuuluvaks **ja** taotlus loetakse täielikuks ■ .
- 5. Kui ■ aruandev liikmesriik, **võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlusi**, leiab, et taotlustoimik ei ole täielik **või** taotletud kliiniline uuring ei kuulu käesoleva määruse reguleerimisalasse, ■ teavitab ta sellest sponsorit ELi portaali kaudu ja annab sponsorile kuni **kümme** päeva aega taotluse kommenteerimiseks või taotlustoimiku täiendamiseks ELi portaali kaudu.

Vüe päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist teatab aruandev liikmesriik sponsorile, kas taotlus vastab lõike 3 esimese lõigu punktides b ja c osutatud nõuetele.

Kui ■ aruandev liikmesriik ei ole sponsorit ***teises lõigus osutatud tähtaja jooksul*** teavitanud, loetakse et taotletud kliiniline uuring kuulub käesoleva määruse reguleerimisalasse ja et taotlustoimik on täielik ■ .

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole üheski asjaomases liikmesriigis esitatud.

6. Käesoleva peatüki tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 3 või 5 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõikes 3 ja lõikes 5 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.

Artikkel 6

Hindamisaruanne – I osaga hõlmatud aspektid

1. Aruandev liikmesriik hindab taotlust järgmiste aspektide suhtes:
 - a) ***kas tegemist on vähesekkuva kliinilise uuringuga, nagu sponsor väidab;***
 - b) vastavus V peatükile, pidades silmas alltoodut:
 - i) eeldatav kasu ravi ja rahvatervise seisukohalt järgnevat arvesse võttes:
 - uuritavate ravimite omadused ja teadmised nende kohta;

- kliinilise uuringu asjakohasus, *sealhulgas see, kas kliinilises uuringus osalejate rühmad esindavad isikuid, kellele ravi on suunatud, või kui see nii ei ole, käesoleva määruse I lisa punkti 17 alapunktis y esitatud selgitus ja põhjendus*, teaduse hetkeseis ning asjaolu, kas ravimite turuleviimise lubamise eest vastutavad reguleerivad asutused on soovitanud konkreetset kliinilist uuringut teha või selle tegemist nõudnud, *ning, kui see on asjakohane, pediaatriakomitee arvamus pediaatrilise uuringu programmi kohta vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 1901/2006¹*;
- kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsus ja usaldusväärsus, arvestades statistilisi lähenemisviise, kliinilise uuringu kavandit ja metoodikat, sealhulgas valimi maht ja juhuvalik, võrdlusravim ja tulemusnäitajad;

¹ *Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.11.2006, lk 1).*

- ii) Uuringus osalejate ohud ja ebamugavused järgnevat arvesse võttes:
 - uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite omadused ja teadmised nende kohta;
 - sekkumise laad tavapäraste kliiniliste praktikatega võrreldes;
 - ohutusmeetmed, sealhulgas riskivähendamismeetmeid käsitlevad sätted, järelvalve, ohutusalane aruandlus ja ohutuskava;
 - uuringus osaleja terviserisk, mida põhjustab terviseprobleem, mille lahendamiseks uuritavat ravimit uuritakse;
- c) IX peatükis sätestatud uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite tootmist ja importi käsitlevate nõuete järgimine;
- d) X peatükis sätestatud märgistamisnõuete järgimine;

- e) Uurijateatmiku terviklikkus ja selles sisalduva teabe piisavus.
2. Aruandev liikmesriik koostab hindamisaruande. Lõikes 1 osutatud aspektide hindamine moodustab hindamisaruande I osa.
 3. Hindamisaruanne sisaldab üht järgmistest järeldustest hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta:
 - a) kliinilise uuringu tegemine on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades lubatav;
 - b) kliinilise uuringu tegemine on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav, kuid see peab vastama eritingimustele, mis konkreetses järelduses on täpselt loetletud, või
 - c) kliinilise uuringu tegemine ei ole käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav.

4. Aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande ***lõpliku*** I osa, sealhulgas järelduse, ***ELi portaali kaudu*** sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele ***45 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.***



5. ***Rohkem kui ühte liikmesriiki hõlmavate kliiniliste uuringute puhul on hindamisprotsessil on kolm etappi:***

- a) algse hindamise etapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 26 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast;***
- b) koordineeritud läbivaatamise etapp, mis viiakse läbi 12 päeva jooksul pärast algse hindamise etapi lõppu ja mis hõlmab kõiki asjaomaseid liikmesriike;***
- c) konsolideerimisetapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 7 päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise etapi lõppu.***

Algse hindamise etapil koostab aruandev liikmesriik hindamisaruande I osa projekti ja saadab selle kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele.

Koordineeritud läbivaatamise etapil vaatavad kõik asjaomased liikmesriigid koos läbi hindamisaruande I osa projektil põhineva taotluse ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi.

Konsolideerimisetapil võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse hindamisaruande I osa viimistlemisel ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti. Aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande lõpliku I osa sponsorile ja kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele lõikes 4 nimetatud aja jooksul.

6. *Käesoleva peatüki tähenduses on aruandekuupäev see kuupäev, mil aruandev liikmesriik esitab hindamisaruande lõpliku I osa sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele.*
7. *Aruandev liikmesriik võib ka lõikes 4 osutatud tähtaega pikendada veel 50 päeva võrra ekspertidega konsulteerimiseks, kui tegemist on kliiniliste uuringutega, mis hõlmavad uudseid ravimeid või määruse (EÜ) nr 726/2004 lisa punktis 1 osutatud ravimeid. Sellisel juhul kohaldatakse mutatis mutandis käesoleva artikli lõigetes 5 ja 8 osutatud tähtaegu.*
8. Ainult aruandev liikmesriik võib kinnitamise kuupäeva ja *aruandekuupäeva* vahele jääval ajavahemikul nõuda sponsorilt *lisateavet*, võttes arvesse lõikes 5 osutatud kaalutlusi.

*Sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil vastavalt kolmandale ja neljandale lõikele võib aruandev liikmesriik lõikes 4 osutatud **tähtaega pikendada** kuni **31 päeva võrra**.*

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist vaatavad asjaomased liikmesriigid ja aruandev liikmesriik ühiselt läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub maksimaalselt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub maksimaalselt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Hindamisaruande I osa viimistlemisel võtab aruandev liikmesriik asjaomaste liikmesriikide kaalutlusi nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita **lisateavet** aruandva liikmesriigi poolt vastavalt **kolmandale** lõigule määratud tähtaja jooksul, loetakse, et taotlust ei ole üheski **asjaomases liikmesriigis** esitatud.

Nõue *lisateabe* saamiseks ja *lisateave* esitatakse ELi portaali kaudu.

I

Artikkel 7

Hindamisaruanne – II osaga hõlmatud aspektid

1. Iga asjaomane liikmesriik hindab taotlust oma territooriumil järgnevat silmas pidades:
 - a) V peatükis sätestatud teadvat nõusolekut käsitlevate nõuete järgmine;

- b) uuringus osalejate ja uurijate tasustamise või neile hüvitise maksmise korra vastavus V peatükis sätestatud nõuetele;
- c) uuringus osalejate värbamise korra vastavus V peatükis sätestatud nõuetele;
- d) vastavus direktiivile 95/46/EÜ;
- e) vastavus artiklile 49;
- f) vastavus artiklile 50;
- g) vastavus artiklile 76;
- h) uuringus osaleja bioloogiliste proovide kogumise, säilitamise ja edaspidise kasutamise suhtes kohaldatavate eeskirjade täitmine.

Esimeses lõigus osutatud aspektide hindamine moodustab hindamisaruande II osa.

2. Iga asjaomane liikmesriik viib hindamise lõpule **45** päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast *ja esitab ELi portaali kaudu sponsorile hindamisaruande II osa, sealhulgas järelduse.*

Mõjuvatel põhjustel võib **iga** asjaomane liikmesriik nõuda sponsorilt *lisateavet* 1 lõikes osutatud aspektide kohta ainult esimeses lõigus osutatud *tähtaja jooksul*.

3. Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt lõike 2 teises lõigus osutatud *lisateabe* saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõike 2 teises lõigus osutatud *tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra*.

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule maksimaalselt 19 päeva jooksul.

■

Kui sponsor ei esita **lisateavet** asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul, loetakse, et asjaomases liikmesriigis ei ole taotlust esitatud.

Nõue **lisateabe** saamiseks ja **lisateave** esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 8

Otsus kliinilise uuringu kohta

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas kliinilise uuringu tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest on keeldutud.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega **viie** päeva jooksul alates **aruandekuupäevast** või hindamise viimasest päevast vastavalt artiklile 7 olenevalt sellest, kumb on hilisem.

Kliinilise uuringu tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa asjaomase loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järelalus seoses hindamisaruande I osaga kliinilise uuringu tegemise kohta on heakskiitev või heakskiitev teatavatel tingimustel, *loetakse see* järelalus asjaomase liikmesriigi *järelduseks*.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järeldused *hindamisaruande I osa kohta* vaidlustada ainult järgmistel alustel:

- a) *kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine* võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui *asjaomase liikmesriigi enda* tavapärase kliinilise praktika puhul;
- b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;
- c) *artikli 6 lõike 5 või 8 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.*

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule ■ tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ■ ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele liikmesriikidele ja sponsorile.

3. Kui hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektidega seoses on kliiniline uuring heaks kiidetud või heaks kiidetud teatavatel eritingimustel, lisab asjaomane liikmesriik järelduse hindamisaruande II osa kohta oma otsusesse.
4. *Asjaomane liikmesriik keeldub kliinilisele uuringule luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi kaalutlustega hindamisaruande I osa kohta lõike 2 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei ole täidetud, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, kehtib terves liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.*
5. *Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osa kohta on, et kliiniline uuring ei ole vastuvõetav, loetakse see järeldus kõikide asjaomaste liikmesriikide järelduseks.*

6. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud asjaomaste tähtaegade jooksul, käsitatakse järeldest hindamisaruande I osa kohta asjaomase liikmesriigi otsusena kliinilise uuringu loa taotlemise kohta.
7. Asjaomased liikmesriigid ei nõua sponsorilt pärast *aruandekuupäeva* möödumist *lisateavet hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta*.
8. Käesoleva peatüki tähenduses loetakse teatavakstegemise kuupäevaks kuupäeva, mil sponsorit teavitatakse lõikes 1 osutatud otsusest. Kui sponsorit ei ole vastavalt lõikele 1 teavitatud, loetakse teatavakstegemise kuupäevaks lõikes 1 sätestatud tähtaja viimane päev.
9. *Kui kahe aasta jooksul pärast loa andmise kuupäeva ei ole asjaomases liikmesriigis ühtegi isikut kliinilises uuringus osalejaks võetud, lõpeb loa kehtivus selles asjaomases liikmesriigis, välja arvatud juhul, kui sponsori taotlusel on loa kehtivuse pikendamine III peatükis sätestatud korra kohaselt heaks kiidetud.*

Artikkel 9

Taotlust hindavad isikud

1. Liikmesriigid tagavad, et isikutel, kes taotluse kinnitavad ja seda hindavad, ei ole huvide konflikti, et nad ei ole seotud sponsoriga, **kohaga**, kus kliiniline uuring toimub ega kliinilise uuringuga seotud uurijatega **ja kliinilist uuringut rahastavate isikutega** ning on vabad mis tahes muudest mõjutustest.

Sõltumatuse ja läbipaistvuse kindlustamiseks tagavad liikmesriigid, et isikutel, kes taotluse vastuvõtavad ja hindavad taotlust seoses hindamisaruande I ja II osas käsitletud aspektidega, ei oleks finants- ega isiklike huve, mis võiksid mõjutada nende erapooletust. Need isikud esitavad igal aastal oma majanduslike huvide deklaratsiooni.

2. Liikmesriigid tagavad, et hindamise teeb ühiselt mõistlik hulk inimesi, kes on sõltumatud, kellel on ühiselt vajalik kvalifikatsioon ja kogemus kõigis vastavates valdkondades.
3. ***Hindamises osaleb vähemalt üks tavakasutaja.***

Artikkel 10

Haavatavate elanikerühmadega seotud erikaalutlused

1. Kui kliinilises uuringus osalejad on alaealised, tuleb erilist tähelepanu pöörata sellele, et kliinilise uuringu loataotluse hindamine põhineb pediatrilisel ekspertiisil või pediatrivaldkonna kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete probleemide suhtes küsitud nõuannetel.
2. Kui uuringus osalejate teovõime on piiratud, tuleb erilist tähelepanu pöörata sellele, et kliinilise uuringu loataotluse hindamine põhineb asjaomase haiguse ja patsientide alasel ekspertiisil või küsitud on nõu asjaomase haiguse ja patsientidega seotud kliiniliste, eetiliste ja psühhosotsiaalsete küsimuste suhtes.
3. ***Kui uuringus osalejad on rasedad või imetavad naised, tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu loataotluse hindamisele, mis põhineks nende osalejate seisundi ja selle elanikerühma, keda nad esindavad, asjatundlikul arvessevõtmisel.***

4. *Kui kliinilises uuringus osaleb uuringuplaani kohaselt spetsiifiliste elanikerühmade või -alarühmade esindajaid, tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu loataotluse hindamisele, mis põhineks selle elanikerühma, keda nad esindavad, asjatundlikul arvessevõtmisel.*
5. *Kõikide* artiklis 35 osutatud kliiniliste uuringute loataotluste puhul tuleb erilist tähelepanu pöörata kliinilise uuringu tegemise tingimustele.

Artikkel 11

Hindamisaruande I või II osaga hõlmatud aspektidega piirduvate taotluste esitamine ja hindamine

Sponsori nõudmisel piirdub kliinilise uuringu loataotlus, selle hindamine ja vastav **järeldus** hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektidega.

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide kohta tehtud **järeldusest** teavitamise järel võib sponsor **kahe aasta jooksul** taotleda luba, mis piirdub hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektidega. **Selles taotluses kinnitab sponsor, et ta ei ole teadlik mingitest olulistest uutest teaduslikest andmetest, mis võiksid muuta taotluses hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide kohta esitatud asjaolude kehtivust.** Sellisel juhul hinnatakse taotlust vastavalt artiklile 7 ja asjaomane liikmesriik teeb teatavaks oma otsuse **kliinilise uuringu kohta** vastavalt artiklile 8. **Nendes liikmesriikides, kus sponsor ei taotle kahe aasta jooksul luba, mis piirdub hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektidega, loetakse taotlus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide osas tagasivõetuks.**

Artikkel 12

Tagasivõtmine

Sponsor võib taotluse mis tahes ajal tagasi võtta kuni **aruandekuupäevani**. Sellisel juhul võetakse taotlus tagasi ainult kõikide asjaomaste liikmesriikide suhtes. **Tagasivõtmise põhjused tehakse teatavaks ELi portaali kaudu.**

Artikkel 13

Taotluse uuesti esitamine

Käesolev peatükk ei piira sponsorile antud võimalust pärast loa andmisest keeldumist või taotluse tagasivõtmist esitada loataotlus mis tahes asjaomasele liikmesriigile. Kõnealust taotlust käsitatakse uue loataotlusena muu kliinilise uuringu tegemiseks.

Artikkel 14

Asjaomase liikmesriigi hilisem lisamine

1. Kui sponsor soovib kliinilist uuringut veel mõnda liikmesriiki („uus asjaomane liikmesriik”) laiendada, esitab ta kõnealusele liikmesriigile ELi portaali kaudu taotlustoimiku.

Taotlustoimiku võib esitada ainult pärast loa andmise esialgse otsuse teatavakstegemise kuupäeva.

2. Lõikes 1 osutatud taotlustoimiku suhtes aru andev liikmesriik on esialgse loamenetluse suhtes aru andev liikmesriik.

3. Uus asjaomane liikmesriik teatab sponsorile **52 päeva jooksul** lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise tähtpäevast ELi portaali kaudu üheainsa otsuse vormis, kas kliinilise uuringu tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatavatel tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.



Kliinilise uuringu tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

4. Kui aruandva liikmesriigi järeldus seoses hindamisaruande I osaga kliinilise uuringu tegemise kohta on heakskiitev või heakskiitev teatud tingimuste täimisel, ***loetakse see järeldus uue asjaomase liikmesriigi järelduseks.***

Olenemata esimesest lõigust võib uus asjaomane liikmesriik vaidlustada aruandva liikmesriigi järeldused ***hindamisaruande I osa kohta*** ainult järgmistel alustel:

- a) ***kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine*** võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui ***asjaomase liikmesriigi enda*** tavapärase kliinilise praktika puhul;

- b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmseriigi siseriikliku õiguse rikkumine;
- c) ***lõike 5 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad kliinilises uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.***

Kui uus asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule ■ tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ■ ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele asjaomastele liikmesriikidele ja sponsorile.

- 5. Ajavahemikus, mis algab lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise kuupäeval ning lõpeb viis päeva enne lõikes 3 osutatud tähtaja möödumist, võib uus asjaomane liikmesriik edastada aruandvale liikmesriigile ***ja teistele asjaomastele liikmesriikidele kõik*** taotlusega seotud kaalutlused ***ELi portaali kaudu.***

6. Ainult aruandev liikmesriik võib lõikes 1 osutatud taotlustoimiku esitamise kuupäeva ning lõikes 3 osutatud vastava tähtaja vahelisel ajal nõuda sponsorilt **lisateavet** hindamisaruande I osa kohta, võttes arvesse lõikes 5 osutatud kaalutlusi.

Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib aruandev liikmesriik lõike 3 kolmandas lõigus osutatud ***tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.***

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist vaatab uus asjaomane liikmesriik koos muude asjaomaste liikmesriikidega läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja need riigid jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub maksimaalselt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub maksimaalselt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Aruandev liikmesriik võtab asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki selliseid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita aruandva liikmesriigi poolt vastavalt **kolmandale** lõigule määratud tähtaja jooksul **lisateavet**, loetakse, et taotlust ei ole uues asjaomases liikmesriigis esitatud.

Nõue **lisateabe** saamiseks ja **lisateave** esitatakse ELi portaali kaudu.

7. Uus asjaomane liikmesriik hindab oma territooriumit silmas pidades hindamisaruande II osaga hõlmatud olulise muudatuse aspekte lõikes **3 osutatud tähtaja jooksul ja esitab hindamisaruande II osa, sh järeldused, ELi portaali kaudu sponsorile.** Kõnealuse tähtaja jooksul võib kõnealune liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt **lisateavet** hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide kohta seoses enda territooriumiga.

8. *Vastavalt teisele ja kolmandale lõigule sponsorilt lõikes 7 osutatud **lisateabe** saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib uus asjaomane liikmesriik lõikes 7 osutatud **tähtaega pikendada** kuni **31 päeva võrra**. ■*

Sponsor esitab nõutud lisateabe uue asjaomase liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.

Kui sponsor ei esita uue asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole uues asjaomases liikmesriigis esitatud.

Nõue **lisateabe** saamiseks ja **lisateave** esitatakse ELi portaali kaudu.

9. Kui hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide osas on kliinilise uuringu tegemine heaks kiidetud või heaks kiidetud teatud eritingimuste täitmisel, lisab uus asjaomane liikmesriik järelduse hindamisaruande II osa kohta oma otsusesse.

10. *Uus asjaomane liikmesriik keeldub kliinilist uuringule loa andmisest, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi järeldustega hindamisaruande I osa kohta lõike 4 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on oma asutamisl liikmesriigiks oleva uue asjaomase liikmesriigi õiguse kohaselt avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib kogu uues liikmesriigis. Uus asjaomane liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.*
11. Kui uus asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 3 osutatud *tähtaja jooksul* või juhul, kui tähtaega on kooskõlas 6 või 8 lõikega pikendatud, aga uus asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest ettenähtud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse järeldust hindamisaruande I osa kohta selle uue asjaomase liikmesriigi otsusena kliinilise uuringu loataotluse kohta.
12. Sponsor ei esita taotlustoimikut käesoleva artikli kohaselt juhul, kui III peatükis sätestatud menetlus konkreetse kliinilise uuringu osas on pooleli.

III peatükk

Kliinilise uuringu olulise muutmise loamenetlus

Artikkel 15

Üldpõhimõtted

Olulist muudatust, *muu hulgas ka kliinilise uuringu teostamiskoha lisamist või juhtiva uurija vahetust uuringu teostamiskohas*, võib rakendada ainult juhul kui see on käesolevas peatükis sätestatud menetlusele vastavalt heaks kiidetud.

Artikkel 16

Taotluse esitamine

Loa saamiseks esitab sponsor ELi portaali kaudu asjaomastele liikmesriikidele taotlustoimiku.

Artikkel 17

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise jaoks loa andmise taotluse kinnitus

1. Olulise muudatuse lubamise suhtes aru andev liikmesriik on esialgse loamenetluse suhtes aru andev liikmesriik.

Asjaomased liikmesriigid võivad teavitada aruandvat liikmesriiki kõikidest taotluse kontrollimist puudutavatest kaalutlustest viie päeva jooksul pärast taotlustoimiku esitamist.

2. **Kuue** päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest **kontrollib** aruandev liikmesriik **taotlust, võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide väljendatud kaalutlusi**, ja teavitab sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:

- a) kas oluline muudatus puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti või mitte ning
- b) kas taotlustoimik on täielik vastavalt II lisale;

■

3. Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit lõikes 2 osutatud **tähtaja jooksul** teavitanud, käsitatakse taotletud olulist muudatust kui sellist, mis puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti, **ja** taotlustoimik loetakse täielikuks ■ .
4. Kui aruandev liikmesriik, **võttes arvesse teiste asjaomaste liikmesriikide poolt esitatud kaalutlusi**, leiab, et taotlus ei puuduta hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti **või** et taotlustoimik ei ole täielik ■ , teavitab aruandev liikmesriik sponsorit sellest ELi portaali kaudu ja annab sponsorile kuni **kümme** päeva aega taotluse kommenteerimiseks või taotlustoimiku täiendamiseks ELi portaali kaudu.

Aruandev liikmesriik edastab sponsorile viie päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist, kas taotlus vastab lõike 2 punktidele a ja b.

■

Kui aruandev liikmesriik ei ole sponsorit *teises lõigus osutatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse taotletud olulist muudatust kui sellist, mis puudutab hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti, ja* taotlus loetakse täielikuks ■ .

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole kõikides asjaomastes liikmesriikides esitatud.

5. Artiklite 18, 19 ja 22 tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 2 või 4 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõikes 2 ja lõikes 4 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.

Artikkel 18

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise hindamine

1. Aruandev liikmesriik hindab taotlust ***hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektist, hinnates muu hulgas seda, kas kliiniline uuring jääb pärast olulist muutmist vähesekkuvaks kliiniliseks uuringuks***, ja koostab hindamisaruande .
2. Hindamisaruanne sisaldab üht järgmistest järeldustest hindamisaruande I osas käsitletud aspektide kohta:
 - a) oluline muudatus on käesolevas määruses sätestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav;
 - b) oluline muudatus on käesolevas määruses kehtestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav, kuid see peab vastama eritingimustele, mis konkreetses järelduses on täpselt loetletud, või

- c) oluline muudatus ei ole käesolevas määruses kehtestatud nõudeid silmas pidades vastuvõetav.

- 3. Aruandev liikmesriik esitab ELi portaali kaudu ***lõpliku*** hindamisaruande ■ , sealhulgas järelduse, sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele **38** päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

Käesoleva artikli ning artiklite 19 ja 23 tähenduses on ***aruandekuupäev*** kuupäev, mil ***lõplik*** hindamisaruanne sponsorile ja muudele asjaomastele liikmesriikidele esitatakse.

- 4. ***Rohkem kui ühte liikmesriiki hõlmavate kliiniliste uuringute puhul on olulise muudatuse hindamise protsessil on kolm etappi:***

- a) ***algse hindamise etapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 19 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast;***
- b) ***koordineeritud läbivaatamise etapp, mis viiakse läbi 12 päeva jooksul pärast algse hindamise etapi lõppu ja mis hõlmab kõiki asjaomaseid liikmesriike ning***

c) *konsolideerimisetapp, mille viib läbi aruandev liikmesriik 7 päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise etapi lõppu.*

Algse hindamise etapil koostab aruandev liikmesriik hindamisaruande projekti ja saadab selle kõikidele asjaomastele liikmesriikidele.

Koordineeritud läbivaatamise etapil vaatavad kõik asjaomased liikmesriigid koos läbi hindamisaruande projektil põhineva taotluse ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi.

Konsolideerimisetapil võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse hindamisaruande viimistlemisel ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti. Aruandev liikmesriik esitab aruandekuupäevaks sponsorile ja kõikidele teistele asjaomastele liikmesriikidele lõpliku hindamisaruande.

5. *Aruandev liikmesriik võib ka lõikes 3 osutatud tähtaega pikendada veel 50 päeva võrra ekspertidega konsulteerimiseks, kui tegemist on kliiniliste uuringutega, mis hõlmavad uudseid ravimeid või määruse (EÜ) nr 726/2004 lisa punktis 1 sätestatud ravimeid. Sellisel juhul kohaldatakse mutatis mutandis käesoleva artikli lõigetes 4 ja 6 osutatud tähtaegu.*
6. Ainult aruandev liikmesriik võib kinnitamise kuupäeva ja *aruandekuupäeva* vahele jääval ajavahemikul nõuda sponsorilt *lisateavet*, võttes arvesse lõikes 4 osutatud kaalutlusi.

Sponsorilt vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib aruandev liikmesriik lõike 3 esimeses lõigus osutatud tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.

Sponsor esitab nõutud lisateabe aruandva liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist vaatavad asjaomased liikmesriigid ja aruandev liikmesriik ühiselt läbi kogu sponsori esitatud lisateabe koos algse taotlusega ja jagavad omavahel kõiki taotlusega seotud kaalutlusi. Koordineeritud läbivaatamine toimub hiljemalt 12 päeva jooksul pärast lisateabe saamist ja uus konsolideerimine toimub hiljemalt seitsme päeva jooksul pärast koordineeritud läbivaatamise lõppu. Hindamisaruande viimistlemisel võtab aruandev liikmesriik teiste asjaomaste liikmesriikide kaalutlused nõuetekohaselt arvesse ja talletab, kuidas kõiki neid kaalutlusi käsitleti.

Kui sponsor ei esita aruandva liikmesriigi poolt vastavalt kolmandale lõigule määratud tähtaja jooksul lisateavet, loetakse, et taotlust ei ole kõikides asjaomastes liikmesriikides esitatud.

Nõue *lisateabe* saamiseks ja *lisateave* esitatakse ELi portaali kaudu.

I

Artikkel 19

Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekti olulise muutmise otsus

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega *viie* päeva jooksul alates *aruandekuupäevast*.

Olulise muudatuse tegemiseks teatavatel tingimustel antakse luba vaid siis, kui need tingimused on olemuselt sellised, et neid ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järeldus olulise muudatuse kohta on kas heakskiitev või heakskiitev teatud ertingimuste täitmisel, *loetakse see järeldus* asjaomase liikmesriigi *järelduseks*.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järelduse vaidlustada ainult järgmistel alustel:

- a) *kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine* võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui *asjaomase liikmesriigi enda* tavapärase kliinilise praktika puhul;
- b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;
- c) *artikli 18 lõike 4 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.*

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule ■ tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ■ ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele asjaomastele liikmesriikidele ja sponsorile.

Asjaomane liikmesriik keeldub kliinilisele uuringule luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi kaalutlustega hindamisaruande I osa kohta lõike 2 teises lõigus osutatud põhjustel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osas käsitletud aspekte ei ole täidetud, või kui eetikakomitee on kooskõlas kõnealuse asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib terves liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb sellise keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.

3. *Kui järeldus aruandva liikmesriigi hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on, et oluline muudatus on vastuvõetamatu, loetakse see järeldus kõikide asjaomaste liikmesriikide järelduseks.*
4. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud aja jooksul, käsitatakse järeldust hindamisaruande kohta asjaomase liikmesriigi otsusena olulise muudatuse tegemiseks loa taotlemise kohta.

Artikkel 20

Hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti olulise muudatuse kinnitamine, hindamine ja selle kohta otsuse langetamine

1. **Kuue** päeva jooksul alates taotlustoimiku esitamisest teavitab asjaomane liikmesriik sponsorit ELi portaali kaudu järgnevatest asjaoludest:
 - a) kas oluline muudatus puudutab hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti või mitte ning
 - b) kas taotlustoimik on täielik vastavalt II lisale.
2. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit 1 lõikes osutatud **tähtaja jooksul** teavitanud, käsitatakse olulist muudatust, mille jaoks taotlus esitati, hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti puudutavaks ning taotlustoimik loetakse täielikuks.

3. Kui asjaomane liikmesriik leiab, et oluline muudatus ei puuduta hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti või taotlustoimik ei ole täielik, teavitab ta sellest ELi portaali kaudu sponsorit ja annab sponsorile maksimaalselt **kümme** päeva aega ELi portaali kaudu taotlust kommenteerida või taotlustoimikule midagi lisada.

Aruandev liikmesriik teatab sponsorile viie päeva jooksul pärast kommentaaride või täieliku taotlustoimiku saamist, kas taotlus vastab lõike 1 punktides a ja b sätestatud nõuetele.



Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit *teises lõigus osutatud tähtaja jooksul* teavitanud, käsitatakse olulist muudatust, mille jaoks taotlus esitati, hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekti puudutavaks ning taotlustoimik loetakse täielikuks.

Kui sponsor ei ole esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul kommentaare esitanud või taotlustoimikule midagi lisanud, loetakse, et taotlust ei ole asjaomases liikmesriigis esitatud.

4. Käesoleva artikli tähenduses on kuupäev, mil sponsorit vastavalt lõikele 1 või 3 teavitatakse, taotluse kinnitamise kuupäev. Kui sponsorit ei teavitata, on kinnitamise kuupäev lõikes 1 ja lõikes 3 osutatud vastavate tähtaegade viimane päev.
5. Asjaomane liikmesriik hindab taotlust ja esitab sponsorile ELi portaali kaudu hindamisaruarande II osa, sh järeldused, ja otsuse sell kohta, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatavatel tingimustel või loa andmisest keeldutakse.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega **38** päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.

Olulise muudatuse tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

6. Lõike 5 teises lõigus osutatud **tähtaja jooksul** võib asjaomane liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt **lisateavet** kõnealuse olulise muudatuse kohta seoses enda territooriumiga.

*Sponsorilt selle lisateabe saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõike 5 teises lõigus osutatud **tähtaega pikendada** kuni **31** päeva võrra.*

Sponsor esitab nõutud lisateabe asjaomase liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.



Kui sponsor ei esita *asjaomase* liikmesriigi poolt vastavalt *kolmandale* lõigle määratud tähtaja jooksul *lisateavet*, loetakse, et taotlust ei ole kõnealuses liikmesriigis esitatatud.

Nõue *lisateabe* saamiseks ja *lisateave* esitatakse ELi portaali kaudu.

7. *Asjaomane liikmesriik keeldub olulisele muudatusele luba andmast, kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib terves selles liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.*
8. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest lõikes 5 ja lõikes 6 sätestatud tähtaja jooksul teavitanud, käsitatakse olulisele muudatusele kõnealuses liikmesriigis luba antuks.

Artikkel 21

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide oluline muutmine

1. Kui oluline muudatus on seotud hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektidega, kinnitatakse selle muudatuse jaoks loa taotlemine artikli 17 kohaselt.
2. Hindamisaruande I osaga hõlmatud aspekte hinnatakse artikli 18 kohaselt ja hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte hinnatakse artikli 22 kohaselt.

Artikkel 22

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise hindamine – hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide hindamine

1. Iga asjaomane liikmesriik hindab oma territooriumit silmas pidades hindamisaruande II osaga hõlmatud olulise muudatuse aspekte **ja esitab kõnealuse aruande, sh järeldused, ELi portaali kaudu sponsorile 38 päeva jooksul alates kinnitamise kuupäevast.**
2. Lõikes 1 osutatud **tähtaja jooksul** võib asjaomane liikmesriik mõjuvatel põhjustel nõuda sponsorilt **lisateavet** kõnealuse olulise muudatuse kohta seoses enda territooriumiga.
3. Vastavalt kolmandale ja neljandale lõigule sponsorilt teises lõikes osutatud **lisateabe** saamise ja läbivaatamise eesmärgil võib asjaomane liikmesriik lõikes 1 osutatud **tähtaega pikendada kuni 31 päeva võrra.**

Sponsor esitab nõutud lisateabe asjaomase liikmesriigi määratud tähtaja jooksul; kõnealune tähtaeg ei tohi olla pikem kui 12 päeva nõude saamisest.

Pärast lisateabe saamist viib asjaomane liikmesriik hindamise lõpule hiljemalt 19 päeva jooksul.

Kui sponsor ei esita asjaomase liikmesriigi poolt vastavalt teisele lõigule määratud tähtaja jooksul nõutud *lisateavet*, loetakse, et taotlust ei ole selles liikmesriigis esitatud.

Nõue *lisateabe* saamiseks ja *lisateave* esitatakse ELi portaali kaudu.

Artikkel 23

Hindamisaruande I ja II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise otsus

1. Iga asjaomane liikmesriik teatab sponsorile ELi portaali kaudu, kas olulise muudatuse tegemiseks on luba antud, kas luba on antud teatud tingimustel või kas loa andmisest keeldutakse.

Teavitamine toimub üheainsa otsusega *viie* päeva jooksul alates *aruandekuupäevast* või hindamise viimasest päevast vastavalt artiklile 22 olenevalt sellest, kumb on hilisem.

Olulise muudatuse tegemiseks loa andmisel teatavatel tingimustel arvestatakse vaid selliseid tingimusi, mida nende olemuse tõttu ei saa kõnealuse loa andmise ajal täita.

2. Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muudatuse kohta on kas heakskiitev või heakskiitev teatud eritingimuste täitmisel, ***loetakse see järeldus*** asjaomase liikmesriigi ***järelduseks***.

Olenemata esimesest lõigust võib asjaomane liikmesriik aruandva liikmesriigi järelduse vaidlustada ainult järgmistel alustel:

- a) ***kui see liikmesriik on seisukohal, et kliinilises uuringus osalemine*** võib viia selleni, et uuringus osaleja ravi on halvema kvaliteediga kui ***asjaomase liikmesriigi enda*** tavapärase kliinilise praktika puhul;
- b) artiklis 90 osutatud asjaomase liikmesriigi siseriikliku õiguse rikkumine;
- c) ***artikli 18 lõike 4 või 6 kohaselt esitatud kaalutlused, mis puudutavad kliinilises uuringus osaleja ohutust ning andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.***

Kui asjaomane liikmesriik ei ole vastavalt teisele lõigule ■ hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta tehtud järeldusega nõus, edastab ta teabe mittenõustumise kohta koos üksikasjaliku põhjendusega ■ ELi portaali kaudu komisjonile, kõikidele liikmesriikidele ja sponsorile.

3. Kui seoses hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on oluline muudatus heaks kiidetud või heaks kiidetud teatud eritingimuste täitmisel, lisab asjaomane liikmesriik oma järelduse otsusesse hindamisaruande II osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta.
4. *Asjaomane liikmesriik keeldub olulise muudatusele luba andmast, kui ta ei nõustu aruandva liikmesriigi järeldustega hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide oluliste muudatuste kohta ükskõik millisel lõike 2 teises lõigus osutatud põhjusel või kui ta nõuetekohaselt põhjendatult asub seisukohale, et hindamisaruande II osaga hõlmatud aspekte ei täideta, või kui eetikakomitee on kooskõlas asjaomase liikmesriigi õigusega avaldanud negatiivse arvamuse, mis kehtib kogu liikmesriigis. Kõnealune liikmesriik näeb keeldumise puhuks ette edasikaebemenetluse.*

5. *Kui aruandva liikmesriigi järeldus hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta on, et oluline muudatus ei ole vastuvõetav, loetakse see järeldus asjaomase liikmesriigi järelduseks.*
6. Kui asjaomane liikmesriik ei ole sponsorit oma otsusest teavitanud lõikes 1 osutatud aja jooksul, käsitatakse järeldust hindamisaruande I osaga hõlmatud aspektide olulise muutmise kohta asjaomase liikmesriigi otsusena olulise muudatuse tegemiseks loa taotlemise kohta.

Artikkel 24

Olulise muudatuse taotlust hindavad isikud

Artiklit 9 kohaldatakse käesoleva peatüki alusel tehtud hindamise suhtes.

IV peatükk
Taotlustoimik

Artikkel 25

Taotlustoimikus esitatavad andmed

1. Kliinilise uuringu loataotluse toimik sisaldab kõiki **nõutavaid** dokumente ja **kogu** nõutavat teavet, mis on vajalik II peatükis osutatud kinnitamiseks ja hindamiseks ning seotud:
 - a) kliinilise uuringu teostamisega (sh teaduslik taust ja sõlmitud kokkulepped);
 - b) sponsorite, uurijate, võimalike osalejate, osalejate ning kliinilise uuringu teostamiskohtadega;
 - c) uuritava ravimiga ja vajaduse korral ka täiendava ravimiga (eelkõige nende omadused, märgistus, tootmine ja kontroll);
 - d) osalejate kaitseks võetavate meetmetega;
 - e) **põhjendus selle kohta, miks kliiniline uuring on vähesekkv kliiniline uuring, nagu sponsor väidab.**

Nõutud dokumentide ja teabe loetelu on esitatud I lisas.

2. Olulise muudatuse loataotluse toimik sisaldab kõiki **nõutavaid** dokumente ja kogu **nõutavat** teavet, mis on vajalik III peatükis osutatud kinnitamiseks ja hindamiseks:
- a) viide sellele kliinilisele uuringule või nendele kliinilistele uuringutele, mida on kavas oluliselt muuta, **kasutades ELi kliinilise uuringu numbrit, millele on osutatud artikli 81 lõike 1 kolmandas lõigus („ELi kliinilise uuringu number”)**;
 - b) oluliste muudatuste, **eelkõige nende muudatuste olemuse ja põhjuste** üksikasjalik kirjeldus;
 - c) andmed ja täiendav teave, mis kinnitavad oluliste muudatuste vajadust (vajaduse korral);
 - d) oluliste muudatuste tagajärgede üksikasjalik kirjeldus, lähtudes kliinilises uuringus osalejate õigustest ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsusest ja stabiilsusest.

Nõutud dokumentide ja teabe loetelu on esitatud II lisas.

3. Taotlustoimikus esitatud **mittekliiniline teave toetub andmetele, mis on saadud uurimustest**, mis on kooskõlas uurimuste teostamise ajal kehtivate hea laboritava põhimõtteid käsitlevate liidu õigusega ■ .

4. Kui taotlustoimikus viidatakse kliinilise uuringu käigus saadud andmetele, peab kliiniline uuring olema teostatud käesoleva määruse kohaselt, *või kui see on teostatud enne artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäeva, siis direktiivi 2001/20/EÜ kohaselt.*
5. Kui *lõikes 4 osutatud* kliiniline uuring on tehtud väljaspool liitu, peab see *olema läbi viidud vastavalt* käesoleva määrusega samaväärsetele põhimõtetele nii katses osaleja õiguste ja ohutuse osas kui ka kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsuse ja stabiilsuse osas.
6. Kliinilise uuringu andmed, *mis põhinevad alates artikli 99 teises lõigus nimetatud kuupäevast teostatud kliinilistel uuringutel*, esitatakse üksnes taotlustoimikus, kui kõnealune kliiniline uuring on enne alustamist kantud avalikku registrisse, mis on Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormi esmane või partnerregister *või edastab sellele andmeid.*

Kliinilise uuringu andmed, mis põhinevad enne artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäeva algatatud kliinilistel uuringutel, esitatakse üksnes taotlustoimikus, kui kõnealune kliiniline uuring on kantud avalikku registrisse, mis on Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvaheliste kliiniliste uuringute registreerimisplatvormi esmane või partnerregister või edastab sellele andmeid, või kui selle kliinilise uuringu tulemused on avaldatud mõnes sõltumatus eelretsenseeritavas teadusväljaandes.

7. Taotlustoimikus esitatud andmeid, mis ei vasta lõigetele 3–6, ei võeta arvesse kliiniliste uuringute loataotluse või oluliste muudatuste tegemise taotluse hindamisel.

Artikkel 26

Keelenõuded

Taotlustoimiku või selle osade esitamise keele määrab kindlaks asjaomane liikmesriik.

Esimese lõigu kohaldamisel kaalub liikmesriik, kas dokumentide puhul, mis ei ole suunatud katses osalejale, võiks kasutada meditsiinivaldkonnas üldiselt arusaadavat keelt.

Artikkel 27

Ajakohastamine delegeeritud õigusaktide abil

Kooskõlas artikliga 85 volitatakse komisjoni võtma vastu delegeeritud õigusakte I ja II lisa muutmiseks, et kohandada need tehnika arenguga või võtta arvesse liitu või liikmesriike puudutavat **rahvusvahelist** regulatiivset arengut **kliiniliste uuringute valdkonnas**.

V peatükk

Kliinilises uuringus osaleja kaitse ja teadev nõusolek

Artikkel 28

Üldeeskirjad

1. Kiinilist uuringut võib läbi viia vaid juhul, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- a) eeldatav kasu ***uuringus osalejale*** ja rahvatervisele õigustab eeldatavaid riske ning ebamugavusi ***ja selle tingimuse täitmist jälgitaks pidevalt***;

■

- b) ***uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja – juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut – on saanud teavet vastavalt artikli 29 lõigetele 2 kuni 6***;

- c) uuringus osaleja, või kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut, siis tema ***seaduslik*** esindaja, on andnud teadva nõusoleku ***vastavalt artikli 29 lõigetele 1, 7 ja 8***;

■

- d) tagatakse uuringus osalejate õigused füüsilisele ja vaimsele puutumatusetele, eraelu puutumatusetele ja nende isikuandmete kaitsele vastavalt direktiivile 95/46/EÜ;
- e) *kliiniline uuring on kavandatud nii, et selles osalejatel oleks võimalikult vähe valu, ebamugavust, hirmu ja muid eeldatavaid riske ning nii riskilävi kui ka stressitase oleksid uuringuplaanis konkreetselt kindlaks määratud ja neid jälgitaks pidevalt;*
- f) *uuringus osalejatele antava arstiabi eest vastutab nõuetekohase ettevalmistusega arst või, kui see on asjakohane, nõuetekohase ettevalmistusega hambaarst;*
- g) *uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja – juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut – on saanud selle üksuse kontaktandmed, kust vajaduse korral saab täiendavat teavet;*
- h) *uuringus osalejale ei avaldata lubamatut mõju, sealhulgas lubamatut rahalist mõju, et ta uuringus osaleks.*

I

2. *Ilma et see piiraks direktiivi 95/46/EÜ kohaldamist, võib sponsor ajal, kui kliinilises uuringus osaleja või, kui ta ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema seaduslik esindaja, annab teadva nõusoleku uuringus osaleda, paluda osalejalt või tema seaduslikult esindajalt nõusolekut tema andmete kasutamiseks väljaspool kliinilise uuringu plaani üksnes teaduslikel eesmärkidel. Uuringus osaleja või tema seaduslik esindaja võib selle nõusoleku igal ajal tagasi võtta.*

Teadusuuringuid, mille puhul neid andmeid kasutatakse väljaspool kliinilise uuringu plaani, korraldatakse kooskõlas asjakohaste andmekaitse õigusega.

3. Uuringus osaleja *või tema seaduslik esindaja – juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut* – võib lõpetada kliinilises uuringus osalemise kahju kandmata *ja selgitusi andmata* mis tahes ajal, tühistades oma teadva nõusoleku. *Ilma et see piiraks direktiivi 95/46/EÜ kohaldamist*, ei mõjuta teadva nõusoleku tühistamine enne tühistamist toimunud uuringutegevuse *ja saadud andmete kasutamise* seaduslikkust.

Artikkel 29

Teadev nõusolek

1. Teadev nõusolek on kirjalik, kuupäevastatud ja allkirjastatud **vestluse läbiviija ning** uuringus osaleja või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema **seadusliku** esindaja poolt pärast **lõike 2 punkti c kohast nõuetekohast teavitamist**.
■ Kui uuringus osaleja ei ole võimeline kirjutama, võib ■ nõusoleku anda **ja talletada muid kohaseid vahendeid kasutades** vähemalt ühe erapooletu tunnistaja juuresolekul. **Niisugusel juhul allkirjastab tunnistaja teadva nõusoleku dokumendi ja märgib sellele kuupäeva.** Uuringus osalejale või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema **seaduslikule** esindajale antakse koopia dokumendist (**või ülestähendusest**), millega ta andis teadva nõusoleku. **Teadev nõusolek dokumenteeritakse. Kliinilises uuringus osalejale või tema seaduslikule esindajale antakse piisavalt aega uuringus osalemist käsitleva otsuse üle järele mõtlemiseks.**

2. ■ Teave, mis antakse katses osalejale või, kui osaleja ei ole võimeline teadvat nõusolekut andma, tema *seaduslikule* esindajale ning mille eesmärk on saada teadev nõusolek, *peab*

a) võimaldama uuringus osalejal või tema seaduslikul esindajal mõista järgmist:

- i) kliinilise uuringu olemus, eesmärgid, kasu, mõjud, riskid ja ebamugavused;*
- ii) kliinilises uuringus osaleja õigused ja tagatised seoses enda kaitsega, eelkõige õigus keelduda uuringus osalemast ja õigus uuringust igal ajal, kahju kandmata ja selgitusi andmata lahkuda;*
- iii) kliinilise uuringu läbiviimise tingimused, sealhulgas uuringus osaleja eeldatav osalemise kestus, ning*
- iv) võimalik alternatiivne ravi, sealhulgas järelmeetmed, juhul kui uuringus osaleja osalemine uuringus lõpeb;*

b) olema ülevaatlik, lühike, selge ja asjakohane ning tavakasutajale mõistetav;

- c) *olema antud eelnevas vestluses uuringumeeskonna liikmega, kellel on asjaomase liikmesriigi õigusele vastav nõuetekohane kvalifikatsioon;*
 - d) *sisaldama teavet kohaldatava kahju hüvitamise süsteemi kohta, millele on osutatud artikli 76 lõikes 1;*
 - e) *sisaldama ELi uuringunumbri ja teavet kliinilise uuringu tulemuste kättesaadavuse kohta vastavalt lõikele 6.*
- 3. *Lõikes 2 nimetatud teave koostatakse kirjalikult ja tehakse kättesaadavaks uuringus osalejale või tema seaduslikule esindajale – juhul kui osaleja ei ole võimeline andma teadvat nõusolekut.*
 - 4. *Lõike 2 punkti c kohasel vestlusel pööratakse erilist tähelepanu konkreetsete patsiendirühmade ja uuringus osalejate teabevajadustele ning sellele, mil viisil seda teavet edastatakse.*
 - 5. *Lõike 2 punkti c kohasel vestlusel tehakse kindlaks, kas uuringus osaleja on teabest aru saanud.*
 - 6. *Uuringus osalejat teavitatakse sellest, et kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõte ja tavakasutajale mõistetavas sõnastuses kokkuvõte avaldatakse ELi andmebaasis, millele on osutatud artiklis 81 („ELi andmebaas”), vastavalt artikli 37 lõikele 4, sõltumata kliinilise uuringu tulemustest ja võimalikult suures ulatuses, kui kokkuvõtted teatavaks tehakse.*

I

7. *Käesolev määrus ei piira nende siseriikliku õiguse kohaldamist, milles sisaldub nõue, et teadva nõusoleku dokumendil peab olema nii piiratud teovõimega isiku kui ka tema seadusliku esindaja allkiri.*
8. *Käesolev määrus ei piira nende siseriikliku õiguse kohaldamist, milles sisaldub nõue, et alaealine, kes on võimeline kujundama oma arvamuse ja hindama talle antavat teavet, peab ka ise andma heakskiidu kliinilises uuringus osalemiseks, lisaks tema seadusliku esindaja teadvale nõusolekule.*

Artikkel 30

Teadev nõusolek klastriuuringute puhul

1. *Kui kliiniline uuring viiakse läbi ainult ühes liikmesriigis, võib see liikmesriik, ilma et see piiraks artikli 35 kohaldamist ning erandina artikli 28 lõike 1 punktidest b, c ja g, artikli 29 lõikest 1, lõike 2 punktist c ning lõigetest 3, 4 ja 5, artikli 31 lõike 1 punktidest a, b ja c ning artikli 32 lõike 1 punktidest a, b ja c, lubada uurijal teadva nõusoleku saada käesoleva artikli lõikes 2 sätestatud lihtsustatud korras, tingimusel et kõik käesoleva artikli lõikes 3 sätestatud tingimused on täidetud.*
2. *Kui kliiniline uuring vastab lõikes 3 sätestatud tingimustele, loetakse teadev nõusolek saaduks, kui*
 - a) *artikli 29 lõike 2 punktides a, b, d ja e nõutud teave antakse vastavalt uuringuplaani sisule enne uuringus osaleja kaasamist kliinilistesse uuringusse ning sellest teabest nähtub selgelt, et kliinilises uuringus osaleja võib igal ajal ja kahju kandmata keelduda uuringus osalemast või uuringust lahkuda, ning*

b) võimalik uuringus osaleja ei ole pärast teavitamist kliinilises uuringus osalemise vastu.

3. *Teadva nõusoleku võib saada lõikes 2 sätestatud lihtsustatud korras, kui kõik järgmised tingimused on täidetud:*

a) teadva nõusoleku saamise lihtsustatud kord ei ole vastuolus asjaomase liikmesriigi õigusaktidega;

b) kliinilise uuringu metoodika eeldab, et uuringu käigus antakse mitmesuguseid uuritavaid ravimeid kliinilises uuringus osalejate rühmadele, mitte üksikutele uuringus osalejatele;

c) kliiniline uuring on väheseikkuv kliiniline uuring ja uuritavaid ravimeid kasutatakse vastavalt müügiloo tingimustele;

d) uuringus osalejad saavad tavapärase ravi, muud sekkumist ei toimu;

e) *uuringuplaanis selgitatakse teadva nõusoleku lihtsustatud korras saamise põhjuseid ja kirjeldatakse uuringus osalejatele antava teabe ulatust ja teabe esitamise viise.*

4. *Uuriija dokumenteerib kõik keeldumised ja lahkumised ning tagab selle, et kliinilise uuringu jaoks ei koguta andmeid nendelt osalejatelt, kes keelduvad uuringus osalemast või on uuringust lahkunud.*

Artikkel 31

Kliinilised uuringud piiratud teovõimega isikutega

1. Piiratud teovõimega isikutega, kes ei ole andnud või ei ole keeldunud andmast teadvat nõusolekut enne nende piiratud teovõimega isikuks tunnistamist, võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele, on täidetud kõik järgmised tingimused:
 - a) teadva nõusoleku on andnud *seaduslik* esindaja ■ ;
 - b) piiratud teovõimega isik on saanud *artikli 29 lõikes 2 nimetatud* teavet viisil, *mis on* tema arusaamisvõimet arvestades kohane;

- c) uurija **respekterib** oma arvamust formuleerida ja artikli 29 lõikes 2 osutatud teavet hinnata suutva piiratud teovõimega isiku sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada mis tahes ajal selles osalemine;
- d) uuringus osalejatele ega nende seaduslikele esindajatele ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise **kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega;**
- e) uuring on esmatähtis **piiratud teovõimega osalejate suhtes ja võrdväärse paikapidavusega andmeid ei ole võimalik saada** kliiniliste uuringute käigus isikutega, kes on võimelised andma teadvat nõusolekut või mis on saanud muude teaduslike meetoditega;
- f) uuring on otseselt seotud **■** uuringus osaleja kurnava terviseprobleemiga;
■
- g) on **teaduslikku** alust arvata, et kliinilises uuringu osalemisega **saavutatakse järgmist:**

- i) *otsene* kasu piiratud teovõimega isiku jaoks, *mis* kaalub üles *asjaga seotud* riskid *ja koormuse*, või
- ii) *teatav kasu selle elanikerühma jaoks, keda asjaomane piiratud teovõimega osaleja esindab, juhul kui kliiniline uuring on otseselt seotud uuringus osaleja eluohtliku või kurnava terviseprobleemiga ning see uuring tekitab asjaomasele piiratud teovõimega osalejale tema terviseprobleemi tavapärase raviga võrreldes vaid minimaalset riski ja minimaalset koormust.*

- 2. *Lõike 1 punkti g alapunkt ii ei piira rangemate siseriiklike eeskirjade kohaldamist, millega keelatakse selliste kliiniliste uuringute läbiviimine piiratud teovõimega osalejatega, kui ei ole teaduslikku alust eeldada, et kliiniline uuring toob osalejale otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus.*
- 3. Piiratud teovõimega isik osaleb teadva nõusoleku andmise menetluses nii palju kui võimalik.

Artikkel 32

Kliinilised uuringud alaealistega

1. Alaealistega võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele, on täidetud kõik järgmised tingimused:
 - a) teadva nõusoleku on andnud *seaduslik* esindaja ■ ;
 - b) alaealised on saanud lastega töötamiseks väljaõppinud või kogenud *uurijatelt või uurimismeeskonna liikmetelt* oma vanusele ja *vaimsele* küpsusele vastava teabe, *millele on osutatud artikli 29 lõikes 2*;
 - c) ■ uurija *respekterib* oma arvamust formuleerida ja artikli 29 lõikes 1 osutatud teavet hinnata suutva alaealise sõnaselget tahet keelduda kliinilises uuringus osalemisest või lõpetada selles osalemine mis tahes ajal;
 - d) uuringus osalejale ega tema seaduslikule esindajale ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise *kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega*;

- e) ***kliiniline uuring on kavandatud vaid alaealistel esineva terviseprobleemi ravi uurimiseks või kliiniline uuring on esmatähtis alaealiste suhtes*** selliste andmete tõendamiseks, mis on saadud kliiniliste katsete käigus isikutega, kes on võimelised andma teadvat nõusolekut või mis on saadud muude teaduslike meetoditega;
- f) ***kliiniline uuring*** on otseselt seotud asjaomase alaealise terviseprobleemiga või tegemist on teadusuuringuga, mida saab läbi viia ainult alaealistel; ■
- g) ***on teaduslikku alust eeldada, et kliiniline uuring toob:***
 - i) ***asjaomasele alaealisele otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus, või***
 - ii) ***teatavat kasu elanikerühmale, keda asjaomane alaealine esindab, ning nimetatud kliiniline uuring tekitab asjaomasele alaealisele tema terviseprobleemi tavapärase raviga võrreldes minimaalset koormust.***

2. Alaealine osaleb teadva nõusoleku andmise menetluses viisil, mis võtab arvesse tema vanust ja *vaimse küpsuse astet*.
3. *Kui alaealine isik saab kliinilise uuringu käigus asjaomase liikmesriigi õiguse kohase õigusvõime anda teadev nõusolek, tuleb temalt saada selgesõnaline teadev nõusolek enne, kui kõnealune osaleja jätkab kliinilises uuringus osalemist.*

Artikkel 33

Kliinilised uuringud rasedate või imetavate naistega

Rasedate või imetavate naistega võib kliinilist uuringut teha ainult siis, kui lisaks artiklis 28 sätestatud tingimustele on täidetud järgmised tingimused:

- a) *kliiniline uuring toob asjaomasele rasedale või imetavale naisele või tema embrüole või lootele või lapsele pärast sündi tõenäoliselt otsest kasu, mis on suurem kui asjaga seotud riskid ja koormus; või*
- b) *kui kliiniline uuring ei too asjaomasele rasedale või imetavale naisele või tema embrüole või lootele või lapsele pärast sündi tõenäoliselt otsest kasu, võib uuringut teha ainult juhul kui*

- i) *võrreldava tulemuslikkusega kliinilist uuringut ei ole võimalik läbi viia naistega, kes ei ole rasedad või kes ei imeta;*
 - ii) *kliiniline uuring aitab saavutada tulemusi, mis võivad olla kasulikud rasedatele või imetavatele naistele või teistele naistele reproduktiooniga seoses või teistele embrüotele, loodetele või lastele; ning*
 - iii) *kliinilise uuringu tõttu asjaomasele rasedale või imetavale naisele ning tema embrüole, lootele või pärast sündi lapsele tekkiv risk ja koormus on minimaalne;*
- c) *kui uuring viiakse läbi imetavate naistega, pööratakse erilist tähelepanu sellele, et vältida lapse tervisele igasuguse kahjuliku mõju avaldamis, ning*
- d) *uuringus osalejale ei pakuta soodustusi ega rahalist hüvitist, välja arvatud kompensatsioon kliinilises uuringus osalemise kulude eest ja kompensatsioon tuludest ilmajäämise eest, kui see on otseselt seotud uuringus osalemisega.*

Artikkel 34

Täiendavad siseriiklikud meetmed

Liikmesriigid võivad kasutada lisameetmeid kohustuslikku sõjaväeteenistust sooritavate isikute puhul, isikute puhul, kellelt on võetud vabadus, isikute puhul, kes ei saa kliinilistes uuringutes osaleda kohtuotsuse tõttu, või hooldusasutustesse paigutatud isikute puhul.

Artikkel 35

Kliinilised uuringud erakorralise abi olukorras

1. Erandina artikli 28 lõike 1 punktidest **b ja c** , artikli 31 lõike 1 punktidest a ja b ning artikli 32 lõike 1 punktidest a ja b, võib **kliinilises uuringus osalemiseks** saada teadva nõusoleku pärast **seda, kui on tehtud otsus uuringus osaleja kaasamise kohta kliinilisse uuringusse, see otsus tehakse osaleja esimese sekkumise ajal kooskõlas kliinilise uuringu plaaniga** ning kui kõik järgmised tingimused on täidetud:

- a) ettearvamatu eluohtliku või muu ootamatu tõsise terviseprobleemi põhjustatud erakorralise abi olukorra tõttu ei *saa* uuringus osaleja *anda* eelnevat teadvat nõusolekut *ja saada* eelnevalt teavet *kliinilise uuringu kohta*;
- b) *on teaduslikku alust eeldada, et osalemine uuringus annab nimetatud osalejale tõenäoliselt kliiniliselt olulist kasu, mis toob kaasa mõõdetava tervise paranemise, leevendades uuringus osaleja kannatusi ja/või parandades tema tervist või andes diagnoosi tema olukorra kohta*;
- c) *terapeutilise kontsentratsiooni jooksul ei ole võimalik anda kogu eelnevat teavet ja saada osaleja seadusliku esindaja eelnevat teadvat nõusolekut*;
- d) *uurija kinnitab, et ta ei ole teadlik, et uuringus osaleja oleks eelnevalt esitanud vastuväiteid kliinilises uuringus osalemisele*;

- e) **kliiniline** uuring on otseselt seotud **uuringus osaleja** terviseprobleemiga, **mistõttu ei ole terapeutilise kontsentratsiooni jooksul võimalik saada uuringus osaleja või tema seadusliku esindaja eelnevalt teadlikku nõusolekut ning anda eelnevat teavet, ja kliinilist uuringut saab selle olemuse tõttu teostada ainult erakorralise abi olukorras;**
- f) kliinilise uuringuga osalejale kaasnev risk ja koormus on **võrreldes osaleja seisundi tavapärase raviga** minimaalsed.

2. **Pärast lõike 1 kohast sekkumist tuleb vastavalt artiklile 29 taotleda uuringus osaleja teadvat nõusolekut kliinilises uuringus osalemise jätkamiseks ja** teave kliinilise uuringu kohta **tuleb** esitada kooskõlas järgmiste nõuetega:

- a) piiratud teovõimega isikute ja alaealiste puhul **küsib uurija põhjendamatu viivitusega teadvat nõusolekut** seaduslikult esindajalt **ja artikli 29 lõikes 2 osutatud teave tuleb edastada** uuringus osalejale **ja tema seaduslikule esindajale** nii kiiresti kui võimalik;

- b) muude uuringus osalejate puhul *küsitakse uurija põhjendamatu viivitusega teadvat nõusolekut uuringus osalejalt või tema* seaduslikult esindajalt, olenevalt sellest, kumb võimalus tekib enne, ja *artikli 29 lõikes 2* osutatud teave tuleb edastada nii kiiresti kui võimalik kas uuringus osalejale või tema *seaduslikule* esindajale, olenevalt sellest, kumb võimalus tekib enne.

Kui punkti b kohaselt on teadev nõusolek saadud seaduslikult esindajalt, tuleb **■** osaleja teadev nõusolek *kliinilises uuringus osalemise jätkamiseks saada* kohe, kui ta on võimeline teadlikku nõusolekut andma.

3. *Kui uuringus osaleja või, kui see on kohaldatav, seaduslik esindaja ei anna nõusolekut, teavitatakse teda õigusest keelduda sellest, et tema kohta kliinilises uuringus kogutud andmeid kasutataks.*

VI peatükk

Kliinilise uuringu alustamine, lõpetamine, ajutine peatamine ja ennetähtaegne lõpetamine.

Artikkel 36

Teade kliinilise uuringu alustamise ja uuringus osalejate värbamise lõpetamise kohta

1. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu alustamisest asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu alustamisest asjaomases liikmesriigis.

2. ***Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile esimese uuringus osaleja esimesest visiidist seoses asjaomase liikmesriigiga.***

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul alates esimesest uuringus osaleja esimesest visiidist seoses asjaomase liikmesriigiga.

3. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile uuringus osalejate värbamise lõpetamisest kliinilise uuringu jaoks asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul uuringus osalejate värbamise lõpetamisest kliinilise uuringu jaoks. Kui uuringus osalejate värbamist alustatakse taas, kohaldatakse lõiget 1.

Artikkel 37

Kliinilise uuringu lõpetamine, ajutine peatamine ja ennetähtaegne lõpetamine ning tulemuste esitamine

1. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest asjaomases liikmesriigis.

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest asjaomases liikmesriigis.

2. *Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides.*

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu lõpetamisest viimases asjaomases liikmesriigis.

3. Sponsor teatab ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile kliinilise uuringu lõpetamisest *kõikides asjaomastes liikmesriikides ja kõikides kolmandates riikides, kus kliinilist uuringut läbi viidi.*

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu *lõpetamisest viimases asjaomases liikmesriigis ja kolmandates riikides, kus kliinilist uuringut läbi viidi.*

4. *Kliinilise uuringu tulemusest olenemata esitab* sponsor ■ ELi andmebaasi jaoks kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte ühe aasta jooksul pärast kliinilise uuringu lõpetamist *kõikides asjaomastes liikmesriikides*. Kokkuvõtte sisu on sätestatud IV lisas.

Sellele on lisatud kokkuvõtte, mis on koostatud tavakasutajatele arusaadavas keeles. Kokkuvõtte sisu on esitatud V lisas.

Kui *uuringuplaanis üksikasjalikult nimetatud* teaduslikel põhjustel ei ole võimalik esitada tulemuste kokkuvõtet ühe aasta jooksul, esitatakse tulemuste kokkuvõtte niipea, kui see on võimalik. Sel juhul täpsustatakse uuringuplaanis, millal tulemused esitatakse, *ja esitatakse põhjendus.*

Juhul kui kliinilist uuringut oli kavas kasutada uuritava ravimi müügiloo taotlemiseks, esitab müügiloo taotleja ELi andmebaasi tulemuste kokkuvõttele lisaks kliinilise uuringu aruande 30 päeva jooksul pärast müügiloo andmise päeva, müügiloo andmise menetluse lõpuleviimist või pärast seda, kui müügiloo taotleja on müügiloo taotluse tagasi võtnud.

Komisjon koostab juhuks, kui sponsor otsustab vabatahtlikult jagada töötlemata andmeid, selliste andmete vormindamist ja jagamist käsitlevad suunised.

5. *Kliinilise uuringu ajutise peatamise korral kõikides asjaomastes liikmesriikides põhjustel, mis ei mõjuta kliinilise uuringu riski ja kasu suhet, teatab sponsor sellest ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile.*

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul kliinilise uuringu ajutisest peatamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides ja sellele on lisatud sellise tegevuse põhjendus.

6. *Kui lõikes 5 osutatud ajutiselt peatatud kliinilise uuringuga jätkatakse, teatab sponsor sellest ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile.*

Nimetatud teade esitatakse 15 päeva jooksul alates ajutiselt peatatud kliinilise uuringu jätkamisest kõikides asjaomastes liikmesriikides.

7. Kui *ajutiselt peatatud* kliinilist uuringut *kahe aasta jooksul* ei jätkata, käsitletakse **■** kliinilise uuringu lõppkuupäevana *selle tähtaja möödumise kuupäeva või* sponsori kliinilise uuringu mittejätkamise otsuse kuupäeva, *olenevalt sellest, kumb on varasem*. Kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise korral on kliinilise uuringu lõppkuupäevaks kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise kuupäev.

Kliinilise uuringu ennetähtaegse lõpetamise korral põhjustel, mis ei mõjuta uuringu riski ja kasu suhet, teatab sponsor ELi portaali kaudu igale asjaomasele liikmesriigile sellise tegevuse põhjustest ja vajaduse korral uuringus osalejatele suunatud järelmeetmetest.

8. Kui kliinilise uuringu *plaanis* on ette nähtud *andmete vaheanalüüsi* lõppkuupäev, mis on varasem kui kliinilise uuringu lõppkuupäev, ning vastavad kliinilise uuringu tulemused on kättesaadavad, esitatakse nende tulemuste kokkuvõte ELi andmebaasi jaoks ühe aasta jooksul pärast *andmete vaheanalüüsi* lõppkuupäeva, ilma et see piiraks lõike 4 kohaldamist.

Artikkel 38

Uuringu ajutine peatamine või ennetähtaegne lõpetamine sponsori poolt seoses uuringus osaleja ohutuse tagamisega

1. *Käesoleva määruse kohane kliinilise uuringu ajutine peatamine või ennetähtaegne lõpetamine riski ja kasu suhte muutumise tõttu teatatakse asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu.*

Teatamine toimub põhjendamatu viivitusega, kuid mitte hiljem kui 15 päeva pärast ajutise peatamise või ennetähtaegse lõpetamise kuupäeva. See peab hõlmama sellise tegevuse põhjendust ja järelmeetmete täpsustamist.

2. *Kliinilise uuringu jätkamist pärast löike I kohast ajutist peatamist käsitletakse olulise muutmisena, mille suhtes tuleb kohaldada III peatükis sätestatud loamenetlust.*

Artikkel 39

Tulemuste kokkuvõtte sisu ja tavakasutajatele mõeldud kokkuvõtte ajakohastamine

Kooskõlas artikliga 89 volitatakse komisjoni võtma vastu delegeeritud õigusakte IV ja V lisa muutmiseks, et kohandada need tehnika arenguga või võtta arvesse seda ülemaailmset regulatiivset arengut kliiniliste uuringute valdkonnas, millesse liit või selle liikmesriigid on kaasatud.

VII peatükk
Kliinilise uuringu ohutusaruanne

Artikkel 40

Ohutusaruannete elektrooniline andmebaas

- 1.** Artiklites 42 ja 43 osutatud elektroonilist aruannete andmebaasi koostab ja säilitab määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt loodud Euroopa Ravimiamet („ravimiamet”).
Andmebaas on määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklis 24 osutatud andmebaasi ja andmetöötlusvõrku („Eudravigilance'i andmebaas”).
- 2.** ***Ravimiamet töötab koostöös liikmesriikidega välja standardse veebipõhise struktureeritud vormi, et sponsorid saaksid saata lõikes 1 osutatud andmebaasi teateid võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest.***

Artikkel 41

Uuriija teated sponsorile kõrvalnähtudest ja tõsistest kõrvalnähtudest

1. Uuriija **talletab ja dokumenteerib kõrvalnähud** või laboriuuringute tulemuste **kõrvalekalded**, mida uuringuplaanis peetakse ohutushinnangu seisukohalt kriitilisteks, **ja edastab need sponsorile** vastavalt aruandlusnõuetele ja uuringuplaanis kindlaksmääratud aja jooksul.
2. **Uuriija talletab ja dokumenteerib kõik tõsised kõrvalnähud, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti. Uuriija teatab sponsorile tema poolt ravitavate kliinilises uuringutes osalejatega seotud kõigist tõsistest kõrvalnähtudest, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti.**

Uurija teatab sponsorile ■ tõsistest kõrvalnähtudest *põhjendamatu viivitusega, kuid vähemalt 24 tunni jooksul alates kõrvalnähtudest teadasaamist*, välja arvatud juhul, kui uuringuplaanis on sätestatud, *et teatavatest tõsistest kõrvalnähtudest* ei ole vaja *viivitamata* teatada. Vajaduse korral esitab uurija sponsorile järeelmeetmete aruande, *mis võimaldab sponsoril hinnata, kas tõsine kõrvalnäht on mõjutanud kliinilise ravimiuuringu riski ja kasu suhet*.

3. Sponsor peab üksikasjalikku arvestust kõigi kõrvalnähtude kohta, millest uurija talle on teatanud.
4. *Kui uurija saab teadlikuks tõsisest kõrvalnähust, millel võib olla põhjuslik seos uuritava ravimiga ja mis avaldub pärast kliinilise uuringu lõppemist tema ravitud uuringus osalejale, teatab uurija põhjendamatu viivitusega tõsisest kõrvalnähust sponsorile.*

Ravimameti teavitamine sponsori poolt võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest

1. ***Vähemalt ühes liikmesriigis läbi viidud kliinilise uuringu*** sponsor edastab artikli 40 lõikes 1 osutatud andmebaasile viivitamata elektrooniliselt kogu asjakohase teabe järgmiste võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete kohta:
 - a) ***kõik kõnealuse kliinilise uuringu käigus ilmnenu uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, olenemata sellest, kas võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime ilmnes liidus või kolmandas riigis asuvas kliinilise uuringu teostamiskohas;***
 - b) ***kõik sama toimeainega seotud kliinilise uuringu käigus uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, olenemata uuritavast ravimivormist, tugevusest või näidustusest, mis on ilmnenu ainult kolmandas riigis teostatud kliinilises uuringus, kui kõnealust kliinilist uuringut on toetanud;***

- i) sama sponsor või*
 - ii) teine sponsor, kes on kas sama emaettevõtja osa, mille osa on kliinilise uuringu läbiviijagi, või kes vormistatud lepingu alusel töötab ravimit välja ühiselt kliinilise uuringu sponsoriga. Käesoleva sätte kohaldamisel ei loeta ühiseks väljatöötamiseks uuritava ravimi või ohutuskiisimustega seotud teabe edastamist tulevasele müügiloo omanikule ja*
 - c) kõik uuritava ravimi võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, mis ilmnevad kliinilises uuringus osalejal, mille sponsor on tuvastanud või millest on talle teatatud pärast kliiniliste uuringute lõppu.*
- 2. **■** Tähtaja puhul, mille jooksul sponsor peaks teatama võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest ravimiametile, võetakse arvesse kõrvaltoime tõsidust, ja see aeg on järgmine:
 - a) surmavate või eluohtlike võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul esitab sponsor vähemalt miinimumteabe nii kiiresti kui võimalik ning mitte mingil juhul hiljem kui seitse päeva pärast kõrvaltoimest teadasaamist.*

- b) *mitte surmavate või mitte eluohtlike võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul esitab sponsor miinimumteabe hiljemalt viisteist päeva pärast kõrvaltoimest teadasaamist;*
- c) *selliste võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete puhul, mida alguses peeti mitesurmavateks ja mitte eluohtlikeks, kuid mis siiski osutusid surmavateks ja eluohtlikeks, esitab sponsor teabe nii kiiresti kui võimalik ning mitte mingil juhul hiljem kui seitse päeva pärast seda, kui ta sai teada, et kõrvaltoime on surmaga lõppev või eluohtlik.*

Juhul kui on vaja tagada õigeaegne teatamine, võib sponsor esitada **vastavalt III lisa punktile 2.4** enne täielikku aruannet esialgse mittetäieliku aruande.

3. Kui sponsor ei saa vahendite puudumise tõttu esitada teavet artikli 40 lõikes 1 osutatud andmebaasile **ja tal on asjaomase liikmesriigiga kokkulepe**, võib ta esitada teabe liikmesriigile, kus võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime ilmnes. Kõnealune liikmesriik teatab võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest vastavalt käesoleva artikli lõikele 1.

Artikkel 43

Sponsori aastaaruanne ravimiametile

1. Seoses uuritavate ravimitega ■ (v.a platseebo) ■ esitab sponsor artikli 36 lõikes 1 osutatud andmebaasi kaudu igal aastal ravimiametile aruande iga uuritava ravimi ohutuse kohta, mida kasutatakse tema spondeeritud kliinilises uuringus.
2. ***Juhul kui kliinilises uuringus kasutatakse rohkem kui ühte uuritavat ravimit, võib sponsor esitada kõigi kliinilises uuringus kasutatavate ravimite ohutuse kohta ühise aruande, kui see on kliinilises uuringuplaanis sätestatud.***
3. ***Lõikes 1 osutatud aastaaruanne sisaldab ainult koond- ja anonüümseid andmeid.***
4. Lõikes 1 osutatud kohustus algab esimese käesoleva määruse kohase loa andmisega kliinilise uuringu alustamiseks. See lõpeb, kui lõpeb viimane sponsori teostatav uuritava ravimi kliiniline uuring.

Artikkel 44

Hindamine liikmesriikide poolt

1. Ravimiamet edastab **asjaomastele** liikmesriikidele elektrooniliselt teabe, mis on talle esitatud artiklite 42 ja 43 kohastes aruannetes.
2. Liikmesriigid teevad koostööd artiklite 42 ja 43 kohaselt esitatud teabe hindamisel.
Komisjon võib rakendusaktidega selliseid koostöö eeskirjadu kehtestada või neid muuta. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 88 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega
3. ***Vastutav eetikakomitee kaasatakse lõigetes 1 ja 2 osutatud teabe hindamisse, kui see on asjaomase liikmesriigi õigusega ette nähtud.***



Artikkel 45
Tehnilised aspektid

Artiklite 41–44 kohase ohutusuaruande tehnilised aspektid on sätestatud III lisa. ***Kui see on vajalik uuringus osalejate ohutuse taseme tõstmiseks, antakse*** komisjonile **■** volitused võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte III lisa muutmiseks järgmistel eesmärkidel:

■

- a) ravimi ohutust käsitleva teabe täiustamine;
- b) tehniliste nõuete kohandamine tehnika arenguga;

■

- c) ***võttes arvesse kliiniliste uuringute ohutusnõudeid*** käsitlevate õigusnormide ***rahvusvahelist arengut, mille on heaks kiitnud organid, kelle tegevuses liit või selle liikmesriigid osalevad.***

Artikkel 46

Aruanded täiendavate ravimite kohta

Täiendavate ravimite ohutusaruanne koostatakse vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ 3. **peatüki IX jaotisele**.

VIII peatükk

Kliinilise uuringu teostamine, sponsoripoolne järelevalve, koolitus ja kogemus, lisaravimid

Artikkel 47

Vastavus uuringuplaanile ja heale kliinilisele tavale

Kliinilise uuringu sponsor ja uurija tagavad, et kliiniline uuring teostatakse vastavalt uuringuplaanile ***ja heade kliiniliste tavade põhimõtetele***.

Ilma et see piiraks **muude** liidu õigusaktide **sätete või** komisjoni **suuniste** kohaldamist, võtavad sponsor ja uurija uuringuplaani koostamisel ning käesoleva määruse ja uuringuplaani kohaldamisel **ka** nõuetekohaselt arvesse ■ inimintervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise konverentsi **kehtestatud kvaliteedistandardeid ja suuniseid**.

Komisjon teeb teises lõigus osutatud üksikasjalikud rahvusvahelised suunised heade kliiniliste tavade kohta üldsusele kättesaadavaks.

Artikkel 48

Järelevalve

Selleks et tagada uuringus osaleja õiguste, ohutuse ja heaolu kaitse, esitatud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, samuti kliinilise uuringu läbiviimine vastavalt käesoleva määruse nõuetele, jälgib **sponsor** nõuetekohaselt kliinilise uuringu teostamist. Järelevalve ulatuse ja sisu kindlaksmääramisel võtab sponsor **aluseks hinnangu, mis arvestab** kõiki kliinilist uuringut iseloomustavaid näitajaid, sealhulgas järgmisi:

- a) kas kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring;
- b) kliinilise uuringu eesmärk ja metoodika ning
- c) sekkumise tavapärasest kliinilistest praktikast kõrvalekaldumise ulatus.

Artikkel 49

Kliinilise uuringu teostamisega seotud isikute sobivus

Urija on siseriiklikele õigusnormidele vastav arst või isik, kellel on uuringute teostamiseks asjakohase liikmesriigi nõuetele vastav eriala oma teadustöö ja patsientide ravimiskogemuse tõttu.

Muudel isikutel, kes on seotud kliinilise uuringu teostamisega, on oma ülesannete täitmisele vastav haridus, koolitus ja kogemus.

Artikkel 50

Kliinilise uuringu teostamiskoha sobivus

Kliinilise uuringu teostamise kohad peavad olema ***kooskõlas käesoleva määruse nõuetega*** sobivad kliinilise uuringu teostamiseks.

Artikkel 51

Uuritavate ravimite jälgitavus, säilitamine, tagastamine ja hävitamine

1. Uuritavad ravimid peavad olema jälgitavad. Nende säilitamine, **tagastamine ja/või hävitamine** on asjakohane ning nende kasutamine proportsionaalne, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, **eelkõige** võttes arvesse seda, kas uuritaval ravimil on müügiluba, ja seda, kas kliiniline uuring on väheseikkuv kliiniline uuring.

Esimest lõiku kohaldatakse ka müügiloata täiendavate ravimite suhtes.

2. Asjakohane teave, mis on seotud ravimite lõikes 1 osutatud jälgitavuse, säilitamise, **tagastamise ja hävitamisega**, esitatakse taotlustoimikus.

Artikkel 52


Teatamine tõsistest rikkumistest

1. **Sponsor** teatab asjaomastele liikmesriikidele **käesoleva määruse** või **rikkumise ajal kohaldatava uuringuplaani versiooni tõsisest** rikkumisest ELi portaali kaudu **põhjendamatult viivitusega, kuid hiljemalt** seitsme päeva jooksul pärast rikkumisest teadasaamist.

2. Tõsine rikkumine on käesoleva artikli tähenduses rikkumine, mis võib mõjutada olulisel määral uuringus osalejate ohutust ja õigusi või kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsust ja stabiilsust.

Artikkel 53

Muud uuringus osaleja ohutusega seotud aruandekohustused

1. Sponsor teatab  asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu kõigist ettearvamatutest asjaoludest, mis mõjutavad kliinilise uuringu riski ja kasu suhet, kuid ei ole artiklis 42 osutatud võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed. ***Teatamine toimub põhjendamatu viivitusega, kuid mitte hiljem kui 15 päeva pärast seda, kui sponsor sai olukorrast teadlikuks.***
2. Sponsor esitab asjaomastele liikmesriikidele ELi portaali kaudu kõik kolmandate riikide ametiasutuste koostatud inspekteerimisaruanded, mis on seotud kliinilise uuringuga. ***Asjaomase liikmesriigi taotlusel esitab sponsor aruande või selle kokkuvõtte tõlke taotluses osutatud liidu ametlikus keeles.***

Artikkel 54

Kiireloomulised ohutusmeetmed

1. Kui on tõenäoline, et ettearvamatul kõrvalnäht võib oluliselt mõjutada riski ja kasu suhet, võtavad sponsor ja uurija kiireloomulised ohutusmeetmed uuringus osalejate kaitsmiseks.
2. Sponsor *teavitab asjaomaseid liikmesriike* ELi portaali kaudu kõrvalnähest ja võetud meetmetest.

Teavitamine toimub põhjendamatu viivitusega, kuid mitte hiljem kui seitse päeva pärast meetmete võtmise kuupäeva.

3. Käesolev artikkel ei piira **III** ja VII peatüki kohaldamist.

Artikkel 55

Uurijateatmik

1. Sponsor koostab uurija jaoks uurijateatmiku.

I

2. Uurijateatmikku ajakohastatakse, kui muutuvad kättesaadavaks uued **ja asjakohased** ohutusalsed andmed, ja **sponsor vaatab selle läbi** vähemalt kord aastas.

Artikkel 56

Teabe salvestamine, töötlemine, käitlemine ja säilitamine

1. **Vajaduse korral talletab, töötleb, käitleb ja säilitab sponsor või uurija** kogu kliinilise uuringuga seotud **teabe** nii, et selle kohta saab täpselt aru anda, seda saab tõlgendada ja kontrollida, kuid uuringus osalejaid käsitlevate andmete konfidentsiaalsus on kaitstud vastavalt isikuandmete töötlemise valdkonnas kohaldatavatele õigusele.
2. Rakendatakse asjakohaseid tehnilisi ja korralduslikke meetmeid, et kaitsta käideldavat teavet ja isikuandmeid volitamata või ebaseadusliku juurdepääsu, avalikustamise, levitamise, muutmise, hävitamise või juhusliku kaotsimineku eest, eelkõige juhul, kui töötlemine hõlmab andmete edastamist võrgu kaudu.

Artikkel 57

Kliinilise uuringu peatoimik

Sponsor ja uurija täidavad kliinilise uuringu peatoimikut. ***Kliinilise uuringu peatoimik sisaldab alati kliinilise uuringuga seotud põhidokumente, mis võimaldavad kontrollida kliinilise uuringu teostamist ja saadud andmete kvaliteeti, võttes arvesse kõiki kliinilist uuringut iseloomustavaid näitajaid ja eelkõige seda, kas kliiniline uuring on vähesekkuv kliiniline uuring. Toimik peab olema hõlpsasti kättesaadav ja liikmesriikide taotluse korral otseselt nende käsutuses.***

I

Sponsori ja uurija peetava kliinilise uuringu peatoimiku sisu võib olla erinev, kui see on põhjendatud erinevustega uurija ja sponsori kohustustes.

Artikkel 58

Kliinilise uuringu peatoimiku säilitamine

Välja arvatud juhul, kui muu liidu õigusega nähakse ette pikem arhiveerimisperiood, säilitavad sponsor ja uurija kliinilise uuringu peatoimikut vähemalt **25** aastat pärast kliinilise uuringu lõppu. Uuringus osalejate tervisekaarte säilitatakse vastavalt siseriiklikule õigusele.

Kliinilise uuringu peatoimikut säilitatakse viisil, mis tagab, et see on taotluse korral pädevatele asutustele hõlpsasti kättesaadav **ja juurdepääsetav**.

Kliinilise uuringu peatoimiku sisu omandiõiguse üleminek dokumenteeritakse. Uus omanik võtab käesolevas artiklis sätestatud kohustuste täitmise üle.

Sponsor määrab organisatsioonisisest arhiivide eest vastutavad isikud. Juurdepääs arhiivile on ainult kõnealustel isikutel.

Kliinilise uuringu peatoimikut säilitatakse andmekandjal, mis tagab sisu täielikkuse ja loetavuse kogu esimeses lõigus osutatud tähtaja jooksul.

Kliinilise uuringu peatoimikus tehtud muudatused peavad olema jälgitavad.

Artikkel 59

Täiendavad ravimid

1. Kliinilistes uuringutes tohib kasutada ainult müügiloaga täiendavaid ravimeid.
2. Lõiget 1 ei kohaldata, kui liidus puudub müügiloaga täiendav ravim või kui sponsorilt ei saa põhjendatult eeldada, et ta kasutataks müügiloaga täiendavat ravimit. Sellekohased põhjendused esitatakse uuringuplaanis.
3. ***Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumile ei saa siseneda kliinilises uuringus kasutamise eesmärgil ravimid, millel puudub müügiluba kooskõlas lõikega 2.***

IX peatükk

Uuritavate ja täiendavate ravimite tootmine ja import

Artikkel 60

Peatüki kohaldamisala

Käesolevat peatükki kohaldatakse uuritavate ravimite ja lisaravimite tootmise ja impordi suhtes.

Artikkel 61

Tootmis- ja impordiluba

1. Uuritavate ravimite tootmiseks liidus ja liitu importimiseks on vaja luba.
2. Lõikes 1 osutatud loa saamiseks peab taotleja vastama järgmistele nõuetele:
 - a) tema käsutuses on tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad ruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad käesolevas määruses sätestatud tingimustele;
 - b) ta saab alaliselt ja pidevalt kasutada ***vähemalt ühe pädeva*** isiku teenuseid, kes vastab direktiivi 2001/83/EÜ artikli 49 lõigetes 2 ja 3 sätestatud kvalifikatsioonitingimustele („nõuetekohase ettevalmistusega isik”).

3. Taotleja täpsustab loataotluses toodetava või imporditava uuritava ravimi tüübid ja ravimvormid, tootmis- või imporditoimingud, vajaduse korral tootmisprotsessi, uuritavate ravimite eeldatava tootmiskoha ***või selle koha liidus, kuhu neid imporditakse***, ja üksikasjaliku teabe pädevate isikute kohta.
4. Lõikes 1 osutatud ***loa*** suhtes kohaldatakse direktiivi 2001/83/EÜ artikleid 42 kuni 45 ja artikli 46 punkti e *mutatis mutandis*.
5. Lõiget 1 ei kohaldata järgmiste toimingute suhtes:
 - a) ümbermärgistamine ***või*** ümberpakendamine ■ , kui seda teevad apteekrid või ***asjaomastes*** liikmesriikides selleks juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ***ainult haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus***;

- b) uuritava diagnostilise ravimi katsetamisel kasutatavate radiofarmatseutiliste preparaatide *valmistamine*, kui seda *viivad läbi* apteekrid või liikmesriikides *selle toimingu läbiviimiseks* juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ainult *haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus*;
 - c) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 3 lõigetes 1 ja 2 osutatud *uuritavate ravimitena kasutatavate* ravimite valmistamine, *kui neid valmistavad asjaomases liikmesriigis nende valmistamiseks juriidilist õigust omavad isikud haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes ning kui uuritavad ravimid on mõeldud kasutamiseks ainult haiglates, tervishoiukeskustes või kliinikutes, mis osalevad samas liikmesriigis läbi viidavas samas kliinilises uuringus*.
6. Liikmesriigid kehtestavad lõikes 5 sätestatud toimingute suhtes asjakohased ja proportsionaalsed nõuded, millega tagatakse uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus. Toiminguid inspekteeritakse korrapäraselt.

Artikkel 62

Pädeva isiku kohustused

1. Pädev isik veendub, et iga uuritava ravimi liidus valmistatud või liitu imporditud partii vastab artiklis 63 sätestatud nõuetele ja kinnitab, et kõnealused nõuded on täidetud.
2. Asjaomase liikmesriigi taotluse korral teeb sponsor lõikes 1 osutatud kinnituse kättesaadavaks.

Artikkel 63

Tootmine ja import

1. Uuritavate ravimite tootmisel kohaldatakse tootmistava, mis kindlustab nimetatud ravimite kvaliteedi, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus („hea tootmistava”). Komisjonile antakse õigus võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte hea tootmistava ***põhimõtete ja suuniste ning inspekteerimise üksikasjaliku korra*** täpsustamiseks, et tagada uuritavate ravimite kvaliteet, võttes arvesse uuringus osaleja ohutust, andmete usaldusväärsust ja tõepärasust, tehnika arengut ja ülemaailmset regulatiivset arengut, ***mis puudutab liitu või liikmesriike***.

Lisaks võtab komisjon vastu ja avaldab nende hea tootmistava põhimõtetega kooskõlastatud üksikasjalikud suunised ja vaatab need vajadusel läbi, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

2. Lõiget 1 ei kohaldata artikli 61 lõikes 5 osutatud toimingute suhtes.
3. Liitu imporditavate uuritavate ravimite tootmisel kohaldatavad kvaliteedistandardid on vähemalt samaväärsed standarditega, mis on kehtestatud vastavalt lõikele 1.
4. ***Liikmesriigid tagavad inspekteerimisega käesoleva artikli sätete täitmise.***

Artikkel 64

Müügiloaga uuritava ravimi muutmine

Artikleid 61, 62 ja 63 kohaldatakse müügiloaga uuritavate ravimite suhtes ainult võimalike muutuste osas, mis ei ole müügiloaga hõlmatud.

Artikkel 65

Täiendavate ravimite tootmine

Kui täiendaval ravimil puudub müügiluba või kui müügiloaga täiendavat ravimit muudetakse, kuid müügiluba ei hõlma kõnealust muudatust, ***toodetakse ravimit kooskõlas artikli 63 lõikes 1 osutatud hea tootmistavaga või vähemalt sellega samaväärse normiga***, et tagada vajalik kvaliteet.

X peatükk

Märgistamine

Artikkel 66

Müügiloata uuritavad ja täiendavad ravimid

1. Müügiloata uuritavate ja täiendavate ravimite puhul märgitakse välis- ja sisepakendile järgmine teave:
 - a) kliinilise uuringuga seotud kontaktisikute või kliinilisse uuringusse kaasatud isikute tunnusandmed;

- b) kliinilise uuringu tunnusandmed;
- c) ravimi tunnusandmed;
- d) teave ravimi kasutamise kohta.

2. Välis- ja sisepakendile märgitud teave tagab uuringus osaleja ohutuse ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsuse ja stabiilsuse, võttes arvesse kliinilise uuringu korraldust ja seda, kas toode on uuritav või täiendav ravim ning kas nendel toodetel on mingeid eriomadusi.

Välis- ja sisepakendile märgitud teave peab olema selgelt loetav.

Välis- ja sisepakendile märgitava teabe loetelu on esitatud VI lisas.

Artikkel 67

Müügiloaga uuritavad ja täiendavad ravimid,

1. Müügiloaga uuritavad ja täiendavad ravimid märgistatakse
 - a) vastavalt artikli 66 lõikele 1 või
 - b) vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ V jaotisele.
2. Olenemata lõike 1 punktist b, kui kliinilise uuringu *plaanis sätestatud* konkreetsed asjaolud seda nõuavad, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja stabiilsus, märgitakse müügiloaga uuritavate ravimite välis- ja sisepakendile täiendavad tunnusandmed kliinilise uuringu ja kontaktisiku kohta. Välis- ja sisepakendile märgitavate täiendavate tunnusandmete loetelu on esitatud VI lisa jaotises C.

Artikkel 68

Meditiinilisel diagnoosimisel uuritava ravimina või täiendava ravimina kasutatavad radiofarmatseutilised preparaadid

Artikleid 66 ja 67 ei kohaldata **uuritava diagnostilise ravimina või diagnostilise täiendava ravimina** kasutatavate radiofarmatseutiliste preparaatide suhtes.

Esimeses lõigus osutatud tooted märgistatakse nõuetekohaselt, et tagada uuringus osaleja ohutus ning kliinilise uuringu käigus kogutud andmete usaldusväärsus ja tõepärasus.

Artikkel 69

Keel

Märgistusel oleva teabe keele määrab kindlaks asjaomane liikmesriik. Ravimi märgistus võib olla mitmes keeles.

Artikkel 70

Delegeeritud õigusakt

Komisjonile antakse õigus võtta kooskõlas artikliga 89 vastu delegeeritud õigusakte VI lisa muutmiseks, et tagada uuringus osalejate ohutus ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsus ja tõepärasus või võtta arvesse tehnika arengut.

XI peatükk

Sponsor ja uurija

Artikkel 71

Sponsor

Kliinilisel uuringul võib olla üks või mitu sponsorit.

Sponsor võib ***kirjaliku lepinguga*** delegeerida mõne või kõik oma ülesanded eraisikule, ettevõttele, asutusele või organisatsioonile. Selline delegeerimine ei piira sponsori vastutust, ***eelkõige seoses uuringus osalejate ohutusega ning kliinilise uuringu käigus saadud andmete usaldusväärsuse ja tõepärasusega***.

Uurija ja sponsor võivad olla üks ja sama isik.

Artikkel 72

Kaassponsorlus

1. Kui kliinilisel uuringul on rohkem kui üks sponsor, kannavad nad kõik sponsorile käesoleva määrusega pandud kohustusi, välja arvatud juhul, kui sponsorid otsustavad teisiti ja sätestavad ***kirjalikus*** lepingus iga sponsori kohustused, ***ilma et see piiraks artikli 74 kohaldamist***. Kui lepingus ei ole täpsustatud, kes sponsoritest teatava kohustuse eest vastutab, vastutavad kõik sponsorid.
2. Erandina lõikest 1 vastutavad sponsorid ühiselt selle eest, et nimetatakse:
 - a) sponsori, kelle ülesandeks on tagada loamenetluse käigus vastavus sponsori kohustustega, mis on sätestatud I ja II peatükis;
 - b) sponsor, kelle ülesandeks on ***olla kontaktpunkt, kellele saadetakse kõik uuringutes osalejate, uurijate või asjaomase liikmesriigi kliinilisi uuringuid käsitlevad küsimused ja kes nendele vastab***;
 - c) sponsor, kelle ülesandeks on rakendada artikli 77 kohaselt võetud meetmeid.

Artikkel 73

Vastutav uurija

Vastutav uurija peab tagama kliinilise uuringu kohas toimuva kliinilise uuringu vastavuse käesoleva määruse nõuetele.

Vastutav uurija jagab ülesanded uurijate meeskonnale laiali nii, et need ei ohusta uuringus osalejate ohutust ning kliinilise uuringu kohas toimunud kliinilise uuringu käigus saadud andmete stabiilsust ja usaldusväärsust.

Artikkel 74

Sponsori seaduslik esindaja liidus

- 1. Kui kliinilise uuringu sponsor ei asu liidus, tagab ta, et ■ liidus asub füüsiline või juriidiline isik, kes on tema seaduslik esindaja. Seaduslik esindaja vastutab sponsori käesolevast määrusest tulenevate kohustuste täitmise tagamise eest ja talle edastatakse kogu sponsorile suunatud teabevahetus, mis toimub käesoleva määruse kohaselt. Seaduslikule esindajale edastatud teavet käsitletakse sponsorile edastatud teabena.*

2. *Liikmesriigid võivad otsustada mitte kohaldada lõiget 1 kliiniliste uuringute suhtes, mis toimuvad ainult nende territooriumil või nende territooriumil ja kolmandate riikide territooriumil, kui nad tagavad, et sponsor määrab nende territooriumil vähemalt ühe kliinilise uuringuga seotud kontaktisiku, kellele edastatakse kogu käesolevas määruses sätestatud sponsorile suunatud teabevahetus.*
3. *Kui kliinilisi uuringuid viiakse läbi rohkem kui ühes liikmesriigis, võivad kõik need liikmesriigid otsustada mitte kohaldada lõiget 1, kui nad tagavad, et sponsor määrab nende territooriumil vähemalt ühe kliinilise uuringuga seotud kontaktisiku, kellele edastatakse kogu käesolevas määruses sätestatud sponsorile suunatud teabevahetus.*

Artikkel 75

Vastutus

Käesolev peatükk ei mõjuta sponsori, uurija või sellise isiku, kellele sponsor on delegeerinud oma ülesanded, tsiviil- või kriminaalvastutust.

XII peatükk
Kahju hüvitamine

Artikkel 76
Kahju hüvitamine

1. *Liikmesriigid tagavad, et nende territooriumil toimunud kliinilises uuringus osalejale uuringus osalemise tõttu tekkinud kahju hüvitamiseks on kehtestatud süsteem kindlustuse, tagatise või sarnase korraldusega, mis on samaväärne oma otstarbe poolest ning vastab riski olemusele ja ulatusele.*
2. *Sponsor ja uurija kasutavad lõikes 1 osutatud süsteemi sellele liikmesriigile sobivas vormis, kus kliinilist uuringut teostatakse.*

3. *Liikmesriigid ei nõua sponsorilt lõikes 1 osutatud süsteemi täiendavat kasutamist vähesekkuvate kliiniliste uuringute puhul, kui uuringus osaleja võimalik kahjustamine, mis tuleneb uuritava ravimi kasutamisest vastavalt selle konkreetse kliinilise uuringu uuringuplaanile selle liikmesriigi territooriumil, on kaetud juba kehtestatud hüvitussüsteemiga.*





XIII peatükk

Liikmesriikide teostatav järelevalve ning liidu teostatav inspekteerimine ja kontroll

Artikkel 77

Liikmesriikide parandusmeetmed

1. Kui asjaomasel liikmesriigil on **põhjendatud** alus arvata, et käesolevas määruses sätestatud nõudeid enam ei täideta, võib ta võtta **oma territooriumil** järgmisi meetmeid:
 - a)  kliinilise uuringu **teostamisloa tühistada**;
 - b)  kliinilise uuringu **peatamine**;
 - c) **sponsorilt** kliinilise uuringu **mis tahes aspektide muutmise nõudmine**.
2. **Enne seda, kui asjaomane liikmesriik võtab lõikes 1 osutatud meetme, küsib ta, välja arvatud viivitamatult võetavate meetmete korral, sponsori ja/või uurija arvamust. Nimetatud arvamus esitatakse seitsme päeva jooksul.**

3. ***Peale meetme võtmist teavitab asjaomane liikmesriik sellest viivitamata*** ELi portaali kaudu ***kõigi asjaomaseid liikmesriike***.
4. ***Kõik asjaomased liikmesriigid võivad enne lõikes 1 osutatud meetmete võtmist konsulteerida teiste asjaomaste liikmesriikidega***.

Artikkel 78

Liikmesriikide inspekteerimised

1. Liikmesriigid nimetavad inspektorid, kes kontrollivad käesolevast määrusest kinnipidamist. Liikmesriigid tagavad inspektorite piisava ettevalmistuse ja koolituse.
2. Inspekteerimiste eest vastutab liikmesriik, kus inspeksioon toimub.
3. Kui asjaomasel liikmesriigil on kavas inspekteerida ***oma territooriumil või kolmandas riigis*** ühe või mitme kliinilise uuringu teostamist, mis hõlmavad rohkem kui ühte asjaomast liikmesriiki, teatab ta oma kavatsusest ELi portaali kaudu teistele asjaomastele liikmesriikidele, komisjonile ja ravimiametile ning edastab neile pärast inspeksiooni oma järeldused.
4. ***Mitteärilisel eesmärgil tegutsevad sponsorid võidakse vabastada inspekteerimistasudest, kui neid kohaldatakse***.

5. ***Et kasutada tulemuslikult eraldatud vahendeid ja vältida dubleerimist, kooskõlastab*** raviamet ***asjaomaste*** liikmesriikide ***vahelist*** koostööd, mis on seotud liikmesriikides tehtavate inspeksioonidega, kolmandates riikides tehtavate inspeksioonidega ja määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt esitatud müügiloataotlustega seotud inspeksioonidega.
6. Liikmesriik, kelle vastutusel inspekteerimine läbi viidi, koostab pärast inspeksiooni inspekteerimisakti. Liikmesriik teeb inspekteerimisakti kättesaadavaks asjaomase kliinilise uuringuga seotud ***inspekteeritud üksusele ja*** sponsorile ja esitab selle ELi portaali kaudu.
■
7. Komisjon täpsustab rakendusaktidega inspekteerimise üksikasjaliku korra, ***mis hõlmab inspektorite kvalifikatsiooni ja koolitust***. Nimetatud rakendusaktid võetakse vastu kooskõlas artikli 88 lõikes 2 osutatud kontrollimenetlusega.

Artikkel 79

Liidu teostatavad kontrollid **■**

1. Komisjon võib teostada kontrolle, et veenduda:

- a) kas liikmesriigid jälgivad nõuetekohaselt vastavust käesolevale määrusele;
- b) kas kolmandates riikides teostatud kliiniliste uuringute suhtes kohaldatav õigussüsteem tagab vastavuse direktiivi 2001/83/EÜ I lisa sissejuhatuse ja üldpõhimõtete punktile 8;
- c) kas kolmandates riikides teostatud kliiniliste uuringute suhtes kohaldatav õigussüsteem tagab vastavuse käesoleva määruse artikli 25 lõikele 5.

2. *Lõike 1 punktis a osutatud liidu kontrollid viiakse läbi koostöös asjaomase liikmesriigiga.*

Komisjon koostab koostöös liikmesriigiga lõike 1 punktides b ja c osutatud liidu kontrollide jaoks programmi.

Komisjon annab aru iga läbi viidud liidu kontrolli tulemuste kohta. Komisjoni aruanded sisaldavad vajaduse korral soovitusi. Komisjon edastab need aruanded ELi portaali kaudu.

I

XIV peatükk

IT-taristu

Artikkel 80

ELi portaal

Ravimiamet loob ja haldab ***kootöös liikmesriikide ja komisjoniga*** liidu tasandil portaali, mis on käesoleva määruse kohaselt ainus kliiniliste uuringutega seotud teabe- ja andmesisestusportaal.

ELi portaal peab olema kõrge tehnilise tasemega ja kasutajasõbralik, et vältida asjatut tööd.

ELi portaali kaudu esitatud andmeid ja teavet säilitatakse ELi andmebaasis.

Artikkel 81

ELi andmebaas

1. Komisjon loob ja haldab *kootöös liikmesriikide ja komisjoniga* liidu tasandil ELi andmebaasi. Ravimiamet on ELi andmebaasi vastutav *töötaja ja vastutab selle eest, et ei oleks asjatut dubleerimist ELi andmebaasi ning andmebaaside EudraCT ja Eudravigilance vahel.*

ELi andmebaas sisaldab käesoleva määruse kohaselt esitatud andmeid ja teavet.

ELi andmebaasis antakse igale kliinilisele uuringule ainulaadne ELi uuringunumber. Sponsor viitab iga järgneva selle kliinilise uuringuga seotud andmete esitamise korral sellele ELi uuringunumbrile.

2. ELi andmebaas võimaldab asjaomaste liikmesriikide pädevatel asutustel teha koostööd sellises ulatuses, mis on vajalik käesoleva määruse kohaldamiseks, ning otsida teavet konkreetsete kliiniliste uuringute kohta. Samuti ***lihtsustab see sponsorite ja asjaomaste liikmesriikide vahelist teabevahetust ning*** võimaldab sponsoritel viidata varasematele taotlustele kliiniliste uuringute lubamiseks või oluliseks muutmiseks. ***Samuti võimaldab see liidu kodanikel pääseda juurde kliinilisele teabele ravimite kohta. Sel eesmärgil ELi andmebaasis hoitavad andmed peavad olema kergesti leitavas formaadis, kõik seotud andmed peavad olema koondatud ELi uuringunumbri alusel ühte rühma ning ELi andmebaasis ja muudes ravimiameti hallatavates andmebaasides seotud andmed peavad olema omavahel ühendatud hüperlinkidega.***

3. *ELi andmebaas toetab Eudravigilance andmebaasi ravimite kataloogis sellise teabe säilitamist ja kataloogile esitamist, mis käsitleb ravimeid, mille ei ole liidus müügiluba ja toimeained, millel puudub liidus müügiluba ravimi osana, ning mis on selle kataloogi säilitamiseks vajalik. Seetõttu ja selleks, et võimaldada sponsoril teha ristviiteid varasematele taotlustele tuleb iga ravimi jaoks, millel puudub liidus müügiluba, väljastada ELi raviminumber ning iga uue toimeaine jaoks, mis ei ole varem liidus ravimi osana müügiluba saanud, tuleb väljastada ELi toimeainete kood. Seda tuleb teha enne selle ravimi või toimeainega tehtava esimese kliinilise uuringu jaoks käesoleva määruse kohaselt esitatava taotluse esitamist või selle esitamise ajal. Neid numbreid tuleb kõikides järgnevates kliiniliste uuringute taotlustes ja olulistes muudatustes mainida.*

Ravimite ja toimeainete kohta vastavalt esimesele lõigule esitatud andmed peavad vastama ravimite ja toimeainete identifitseerimise liidu ja rahvusvahelistele standarditele. Juhul kui kliinilises uuringus kasutatakse uuritavat ravimit, millel on juba liidus müügiluba, ja/või toimeainet, mis on osa ravimist, millel on liidus müügiluba, viidatakse kliinilise uuringu taotluses asjakohasele toote ja toimeaine numbrile.

4. ELi andmebaas on üldsusele kättesaadav, välja arvatud seal sisalduvad andmed, mille täielik või osaline konfidentsiaalsus on õigustatud järgmistel põhjustel:
- a) määruse (EÜ) nr 45/2001 kohase isikuandmete kaitse tagamine;
 - b) konfidentsiaalsete kaubanduslike andmete kaitse tagamine, *võttes eelkõige arvesse ravimi müügiloo staatust, kui välja arvatud juhul, kui avaldamine teenib ülekaalukaid üldisi huve;*
 - c) *liikmesriikide vahel toimuva konfidentsiaalse teabevahetuse kaitsmine seoses hindamisaruande koostamisega;*
 - d) liikmesriikide poolt tõhusa järelevalve tagamine kliinilise uuringu teostamise üle.

5. *Ilma et see piiraks lõike 4 kohaldamist, ei avalikustata taotlustoimiku andmeid enne, kui otsus kliinilise uuringu kohta on tehtud, välja arvatud juhul, kui avaldamine teenib ülekaalukaid üldisi huve.*
6. ELi andmebaas sisaldab isikuandmeid ainult juhul, kui see on vajalik lõike 2 kohaldamisel.
7. Uuringus osaleja isikuandmeid ei tehta avalikkusele kättesaadavaks.
8. *ELi andmebaasi kasutajaliides on kasutatav kõigis liidu ametlikes keeltes.*
9. Sponsor ajakohastab pidevalt ELi andmebaasis olevat teavet kliiniliste uuringute kõigi muudatuste kohta, mis ei ole olulised muudatused, kuid on vajalikud kliinilise uuringute üle järelevalve teostamiseks asjaomaste liikmesriikide poolt.

10. **Ravimiamet**, komisjon ja liikmesriigid tagavad, et andmesubjekt võib tõhusalt kasutada oma õigust saada teavet, tutvuda andmetega, teha neisse parandusi ja esitada vastuväiteid kooskõlas määrusega (EÜ) nr 45/2001 ning riiklike andmekaitsealaste õigusaktidega, millega rakendatakse direktiivi 95/46/EÜ. Nad tagavad, et andmesubjekt võib tõhusalt kasutada oma õigust pääseda juurde endaga seotud andmetele ning parandada või kustutada ebaõigeid või ebatäpseid andmeid. Vastavalt oma pädevusele tagavad **ravimiamet**, komisjon ja liikmesriigid, et vigased ja ebaseaduslikult töödeldud isikuandmed kustutatakse kooskõlas kohaldatava õigusega. Parandused ja kustutamised tehakse nii kiiresti kui võimalik, kuid mitte hiljem kui 60 päeva jooksul pärast taotluse esitamist andmesubjekti poolt.

Artikkel 82

ELi portaali ja ELi andmebaasi toimivus

- 1. Raviamet koostab koostöös liikmesriikide ja komisjoniga ELi portaali ja ELi andmebaasi toimimiskirjelduse koos nende rakendamise ajakavaga.*
- 2. Raviameti haldusnõukogu teavitab sõltumatu auditaruande alusel komisjoni, kui ta on kindlaks teinud, et ELi portaal ja ELi andmebaas on saavutanud täieliku toimivuse ning süsteemid vastavad lõike 1 kohaselt koostatud toimimiskirjeldusele.*
- 3. Komisjon avaldab juhul, kui ta on veendunud, et lõikes 2 osutatud tingimused on täidetud, Euroopa Liidu Teatajas selle kohta teate.*

XV peatükk
Liikmesriikide koostöö

Artikkel 83
Riiklikud kontaktpunktid

1. Iga liikmesriik määrab ühe riikliku kontaktpunkti, et hõlbustada II ja III peatükis sätestatud menetluste toimimist.
2. Iga liikmesriik teatab komisjonile lõikes 1 osutatud kontaktpunkti andmed. Komisjon avaldab riiklike kontaktpunktide loetelu.

Artikkel 84
Ravimiameti ja komisjoni toetus

Ravimiamet toetab käesoleva määruse II ja III peatükis sätestatud loamenetluse raames tehtavat liikmesriikidevahelist koostööd, *pidades ja ajakohastades ELi portaali ja ELi andmebaasi kooskõlas käesoleva määruse rakendamisest saadud kogemusega.*

Komisjon toetab liikmesriikide vahel tehtavat koostööd, millele on osutatud artikli 44 lõikes 2

■ .

Artikkel 85

Kliiniliste uuringute koordineerimis- ja nõuanderühm

1. Käesolevaga luuakse kliiniliste uuringute koordineerimis- ja nõuanderühm (edaspidi „nõuanderühm”), mis koosneb artiklis 83 osutatud riiklikest kontaktpunktidest.
2. Nõuanderühmal on järgmised ülesanded:
 - a) toetada teabevahetust liikmesriikide ja komisjoni vahel käesoleva määruse rakendamisel omandatud kogemuste kohta;
 - b) aidata komisjoni artikli 84 teises lõigus osutatud toetuse tagamisel;
 - c) ***koostada soovitused aruandva liikmesriigi valimise kriteeriumite kohta.***

3. Nõuanderühma juhib komisjoni esindaja.
4. Nõuanderühm tuleb komisjoni või liikmesriigi taotlusel kokku korrapäraselt ja alati, kui olukord nõuab. *Koosoleku päevakorda võetakse punktid komisjoni või liikmesriigi taotluse alusel.*
5. Sekretariaaditeenuste eest hoolitseb komisjon.
6. *Nõuanderühm koostab oma töökorra. Töökord tehakse avalikkusele kättesaadavaks.*

XVI peatükk

Tasud

Artikkel 86

Üldpõhimõte

Käesolev määrus ei piira liikmesriikide võimalust nõuda käesolevas määruses sätestatud tegevuste eest tasu, tingimusel, et tasu määramine on läbipaistev ja toimub kulude katmise põhimõttel. ***Liikmesriigid võivad mittekasumliku eesmärgiga kliinilistele uuringutele kehtestada vähendatud tasu.***

Artikkel 87

Üks makse ühe tegevuse eest liikmesriigi kohta

Liikmesriik ei nõua II ja III peatükis osutatud hindamise eest maksmist eraldi mitmele hindamises osalevale asutusele.

XVII peatükk
Rakendusaktid ja delegeeritud õigusaktid

Artikkel 88
Komiteemenetlus

1. Komisjoni abistab inimeinterviisid kasutatavate ravimite komitee, mis on loodud direktiivi 2001/83/EÜ alusel. Nimetatud komitee on komitee määruse (EL) nr 182/2011 tähenduses.
2. Käesolevale lõikele viitamisel kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artiklit 5.

■

Kui komitee arvamust ei esita, ei võta komisjon rakendusakti eelnõu vastu ja kohaldatakse määruse (EL) nr 182/2011 artikli 5 lõike 4 kolmandat lõiku.

Artikkel 89

Delegeeritud volituste rakendamine

1. Komisjonile antakse õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte käesolevas artiklis sätestatud tingimustel.
2. Artiklites 27, **39 ja** 45, artikli 63 lõikes 1 ja artiklis 70 osutatud õigus võtta vastu delegeeritud õigusakte antakse komisjonile ***viieks aastaks alates artikli 99 teises lõigus osutatud*** kuupäevast. ***Komisjon esitab delegeeritud volituste kohta aruande hiljemalt kuus kuud enne viieaastase tähtaja möödumist. Volituste delegeerimist pikendatakse automaatselt samaks ajavahemikuks, välja arvatud juhul, kui Euroopa Parlament või nõukogu esitab selle suhtes vastuväite kolm kuud enne iga ajavahemiku lõppemist.***
3. Euroopa Parlament või nõukogu võivad artiklites 27, **39 ja** 45, artikli 63 lõikes 1 ja artiklis 70 osutatud volituste delegeerimise igal ajal tagasi võtta. Tagasivõtmise otsusega lõpetatakse otsuses nimetatud volituste delegeerimine. Otsus jõustub järgmisel päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas* või otsuses nimetatud hilisemal kuupäeval. See ei mõjuta juba jõustunud delegeeritud õigusaktide kehtivust.

4. Niipea kui komisjon on delegeeritud õigusakti vastu võtnud, teeb ta selle samal ajal teatavaks Euroopa Parlamendile ja nõukogule.
5. Artiklite 27, **39 ja** 45, artikli 63 lõike 1 ja artikli 70 alusel vastu võetud delegeeritud õigusakt jõustub üksnes juhul, kui Euroopa Parlament ega nõukogu ei ole kahe kuu jooksul pärast õigusakti teatavakstegemist Euroopa Parlamendile ja nõukogule esitanud selle suhtes vastuväidet või kui Euroopa Parlament ja nõukogu on enne selle tähtaja möödumist komisjonile teatanud, et nad ei esita vastuväidet. Euroopa Parlamendi või nõukogu algatusel pikendatakse seda tähtaega kahe kuu võrra.

XVIII peatükk

Muud sätted

Artikkel 90

Ravimite erirühmade erinõuded

Käesolev määrus ei piira selliste siseriikliku õiguse kohaldamist, millega keelustatakse või mis tahes konkreetset tüüpi inimrakkude või loomsete rakkude kasutamine või piiratakse seda, või millega keelustatakse neid rakke sisaldavate, neist koosnevate või neist saadud ravimite ***või aborti esilekutsumiseks kasutatavate ravimite või kehtivate asjakohaste rahvusvaheliste konventsioonide, näiteks ÜRO 1961. aasta narkootiliste ainete ühtse konventsiooni tähenduses narkootilisi aineid sisaldavate ravimite*** müük, tarnimine või kasutamine või piiratakse seda. Liikmesriigid teavitavad komisjoni kõnealusest õigusest.

Geeniteraapia alaseid kliinilisi uuringuid, mille tulemuseks on uuringus osaleja algse geneetilise identiteedi muutmine, ei tohi läbi viia.

Artikkel 91

Seosed muude liidu õigusaktidega

Käesolev määrus ei piira nõukogu direktiivi 97/43/Euratom¹, nõukogu direktiivi 96/29/Euratom², Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ³, **Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2004/23/EÜ⁴**, **Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2002/98/EÜ⁵**, **Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2010/53/EÜ⁶** ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2009/41/EÜ⁷ kohaldamist.

Artikkel 92

Ravimiuuringus osaleja jaoks on uuritav ravim, muud tooted ja menetlused tasuta

Ilma et see piiraks liikmesriikide pädevust oma tervishoiupoliitika määratlemisel ning tervishoiuteenuste ja arstiabi korraldamisel ning kättesaadavaks muutmisel, ei nõuta uuringus osalejalt uuritava ravimi, **täiendava ravimi, nende manustamiseks kasutatavate meditsiiniseadmete ja uuringuplaanis konkreetselt nõutud protseduuride** eest tasu, välja arvatud kui liikmesriigi õiguses on sätestatud teisiti.

-
- ¹ Nõukogu 30. juuni 1997. aasta direktiiv 97/43/Euratom, mis käsitleb üksikisikute kaitset ioniseeriva kiirguse ohtude eest seoses meditsiiniikiiritusega ja millega tunnistatakse kehtetuks direktiiv 84/466/EURATOM (EÜT L 180, 9.7.1997, lk 22).
- ² Nõukogu 13. mai 1996. aasta direktiiv 96/29/Euratom, millega sätestatakse põhilised ohutusnormid töötajate ja muu elanikkonna tervise kaitsmiseks ioniseerivast kiirgusest tulenevate ohtude eest (EÜT L 159, 29.6.1996, lk 1).
- ³ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiiv 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1).
- ⁴ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta direktiiv 2004/23/EÜ inimkude ja -rakkude annetamise, hankimise, uurimise, töötlemise, säilitamise, ladustamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusstandardite kehtestamise kohta (ELT L 102, 7.4.2004, lk 48).
- ⁵ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. jaanuari 2003. aasta direktiiv 2002/98/EÜ, millega kehtestatakse inimvere ja verekomponentide kogumise, uurimise, töötlemise, säilitamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusnõuded ning muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ (ELT L 33, 8.2.2003, lk 30).
- ⁶ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 7. juuli 2010. aasta direktiiv 2010/53/EL siirdamiseks ettenähtud inimelundite kvaliteedi- ja ohutusstandardite kohta (ELT L 207, 6.8.2010, lk 14).
- ⁷ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta direktiiv 2009/41/EÜ geneetiliselt muundatud mikroorganismide suletud keskkonnas kasutamise kohta (ELT L 125, 21.5.2009, lk 75).

Artikkel 93

Andmekaitse

1. Liikmesriigid kohaldavad käesoleva määruse alusel liikmesriikides teostatava isikuandmete töötlemise suhtes direktiivi 95/46/EÜ.
2. Käesoleva määruse alusel komisjoni ja ravimiameti poolt teostatava isikuandmete töötlemise suhtes kohaldatakse määrust (EÜ) nr 45/2001.

Artikkel 94

Karistused

1. *Liikmesriigid kehtestavad käesoleva määruse sätete rikkumiste eest karistamise eeskirjad ja võtavad kõik vajalikud meetmed nende rakendamise tagamiseks. Karistused peavad olema mõjusad, proportsionaalsed ja hoiatavad.*
2. *Lõikes 1 osutatud eeskirjad puudutavad muu hulgas järgmist:*
 - a) *ELi andmebaasi kaudu avalikustamiseks mõeldud andmete esitamist reguleerivate käesoleva määruse sätete rikkumine;*

b) uuringus osaleja ohutust reguleerivate käesoleva määruse sätete rikkumine.

Artikkel 95

Tsiviil- ja kriminaalvastutus

Käesolev määrus ei piira siseriikliku või liidu õiguse kohaldamist sponsori või uurija tsiviil- ja kriminaalvastutuse suhtes.

XIX peatükk

Lõppsätted

Artikkel 96

Kehtetuks tunnistamine

1. Direktiiv 2001/20/EMÜ tunnistatakse kehtetuks alates ***artikli 99 teises lõigus kehtestatud kuupäevast***.
2. Viiteid direktiivile 2001/20/EÜ tõlgendatakse viidetena käesolevale määrusele ja loetakse vastavalt VII lisas esitatud vastavustabelile.

Artikkel 97

Läbivaatamine

Viie aasta möödumisel artikli 99 teises lõigus osutatud kuupäevast ja seejärel iga viie aasta tagant esitab komisjon Euroopa Parlamendile ja nõukogule aruande käesoleva määruse kohaldamise kohta. Kõnealune aruanne hõlmab hinnangut mõju kohta, mida määrus on avaldanud teaduse ja tehnoloogia arengule, põhjalikku teavet käesoleva määruse kohaselt lubatud eri liiki kliiniliste uuringute kohta ning meetmeid, mis on vajalikud selleks, et säilitada Euroopa kliiniliste teadusuuringute konkurentsivõime. Vajaduse korral esitab komisjon aruandel põhineva seadusandliku ettepaneku, et ajakohastada käesoleva määruse sätteid.

Artikkel 98
Üleminekusätted

1. Erandina käesoleva määruse artikli 96 lõikest 1, kui kliinilise uuringu loataotlus on esitatud kooskõlas direktiiviga 2001/20/EÜ **■** enne käesoleva määruse artikli 99 teises lõigus sätestatud kuupäeva **■** , kohaldatakse selle kliinilise uuringu suhtes jätkuvalt nimetatud direktiivi kuni **kolme** aasta jooksul alates **nimetatud kuupäevast**.
2. Erandina käesoleva määruse artikli 96 lõikest 1, kui kliinilise uuringu loataotlus on esitatud **tähtaja jooksul kuus kuni 18 kuud pärast** käesoleva määruse **artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamiskuupäevast või kui see teade avaldatakse varem kui ...** *
nendel juhtudel kui taotlus esitati ... ** **ja ...** *** **vahel** võib kliinilist uuringut alustada kooskõlas direktiivi 2001/20/EÜ artiklitega 6, 7 ja 9. Kõnealuse kliinilise uuringu suhtes kohaldatakse nimetatud direktiivi kuni **42 kuud pärast** käesoleva määruse **artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamiskuupäeva või juhul, kui avaldamine toimub varem kui ...** *, kuid kuni.... ****.

* **Väljaannete talitus: palun sisestage kuupäev: 18 kuud pärast käesoleva määruse avaldamist.**

** **Väljaannete talitus: palun sisestage kuupäev: kaks aastat pärast käesoleva määruse avaldamist.**

*** **Väljaannete talitus: palun sisestage kuupäev: kolm aastat pärast käesoleva määruse avaldamist.**

**** **Väljaannete talitus: palun sisestage kuupäev: viis aastat pärast käesoleva määruse avaldamist.**

Artikkel 99

Jõustumine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Seda kohaldatakse alates *kuue kuu möödumisest artikli 82 lõikes 3 osutatud teate avaldamisest, kuid mitte varem kui ...* *.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

...

Euroopa Parlamendi nimel
president

Nõukogu nimel
eesistuja

* Väljaannete talitus: palun sisestage kuupäev: kaks aastat pärast käesoleva määruse avaldamist.

I LISA

Esmase taotluse toimik

A. SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

1. Olemasolu korral viitab sponsor **kõikidele** eelnevatele taotlustele. Kui kõnealused taotlused on esitanud mõni teine sponsor, esitatakse kirjalik kokkulepe selle sponsoriga.
2. ***Kui kliinilisel uuringul on rohkem kui üks sponsor, esitatakse taotlustoimikus üksikasjalik teave iga sponsori vastutuse kohta.***
3. Taotluse allkirjastab sponsor **või sponsori esindaja**. Allkirjaga kinnitatakse, et sponsor on veendunud, et:
 - a) esitatud teave on täielik;
 - b) lisatud dokumendid sisaldavad täpset ülevaadet olemasolevast teabest;
 - c) kliiniline uuring viiakse läbi vastavalt uuringuplaanile **ja**
 - d) ***kliiniline uuring viiakse läbi vastavalt käesolevale määrusele.***

4. Artiklis 11 osutatud hindamisaruande I osaga piirneva taotluse taotlustoimik piirneb käesoleva lisa osadega B–J ja Q.
5. Ilma et see piiraks artikli 26 kohaldamist, piirneb artiklis 11 osutatud hindamisaruande I osaga piirneva taotluse taotlustoimik ja artiklis 14 osutatud taotluse taotlustoimik käesoleva lisa punktidega K–R.

B. KAASKIRI

6. Kaaskirjas *tuuakse ära ELi uuringunumber ja universaalne uuringunumber ning* juhitakse tähelepanu kliinilise uuringu *mis tahes eripäradele*.
7. Kaaskirjas ei ole siiski vaja uuesti esitada teavet, mis juba sisaldub ELi taotlusvormil, välja arvatud järgmised erandid:
 - a) kliinilises uuringus osalejate eripärad, sh kliinilises uuringus osalejad, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, ■ alaealised, *rasedad või imetavad naised*;
 - b) kliinilise uuringu puhul on tegemist uue toimeaine esmakordse manustamisega inimestele;

- c) kliinilise uuringu või uuritava ravimiga seotud teaduslikud nõuanded on andnud ravimiamet, *liikmesriik* või *kolmas riik*;
- d) kliiniline uuring moodustab osa või peab hakkama moodustama osa ■ määruse (EÜ) 1901/2006 ■ II jaotise 3. peatükis osutatud pediatrilise uuringu programmist (kui ravimiamet on pediatrilise uuringu programmi kohta otsuse juba teinud, sisaldab kaaskiri viidet ravimiameti otsusele selle veebisaidil);
- e) uuritav või täiendav ravim on narkootiline või psühhotroopne aine *või radiofarmatseutiline preparaat*;
- f) *uuritav ravim koosneb geneetiliselt muundatud organismist või organismidest või sisaldab sellist organismi või selliseid organisme*;
- g) sponsori taotluse alusel on *harvikaiguse jaoks mõeldud* uuritav ravim määratletud harvikravimina;

- h) kõigi uuritavate ravimite põhjalik loetelu, milles sisaldub nende õiguslik staatus, ja loetelu kõigist täiendavatest ravimitest, ning*
 - i) loetelu kõigist meditsiiniseadmetest, mida on kavas kliinilises uuringus uurida, kuid mis ei ole osa uuritavast ravimist või uuritavatest ravimitest, koos avaldusega selle kohta, kas meditsiiniseadmetel on kavandatud kasutusviisiks CE-märgis.*
8. Taotleja märgib, millises taotlustoimiku osas on *punktis 7 loetletud* teave esitatud.
9. *Kaaskirjas märgitakse, kas sponsor peab kliinilist uuringut vähesekkuvaks, ja esitatakse selle kohta üksikasjalik põhjendus.*
10. *Kaaskirjas märgitakse, kas kliinilise uuringu metoodika nõuab, et erinevaid uuringu objektiks olevaid ravimeid saavad osalejate rühmad, mitte üksikud osalejad, kas sellisel puhul võib teadva nõusoleku saada lihtsustatud korras.*

11. Kaaskirjas märgitakse **asukoht**, kus asub taotlustoimikus **vajalik** teave, et hinnata, kas kõrvaltoime puhul on tegemist võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoimega, **st ohutusteave**.
12. Taotluse uuestiesitamist käsitlevas kirjas **tuuakse ära ELi uuringunumber eelmise kliinilise uuringu taotluse jaoks**, **tuuakse** esile muudatused võrreldes eelmise taotlusega **ning vajaduse korral selgitatakse, kuidas esimeses taotluses jäänud küsitavused on lahendatud**.

C. ELI TAOTLUSVORM

13. Korrektselt täidetud ELi taotlusvorm.

D. UURINGUPLAAN

14. Uuringuplaanis kirjeldatakse kliinilise uuringu eesmärki, kavandamist, metoodikat, statistilisi kaalutlusi, **otstarvet** ja korraldust.

15. Uuringuplaan peab olema identifitseeritav *järgmiste tunnuste järgi*:
- a) kliinilise *uuringu pealkiri*;
 - b) *ELi uuringunumber*;
 - c) sponsori uuringuplaani *kood*, mis on selle iga versiooni puhul erinev (*vajaduse korral*);
 - d) *kuupäev* ja muudatuste korral *ajakohastatav versiooninumber*;
 - e) *uuringuplaani lühike pealkiri* või *nimetus ning*
 - f) *sponsori nimi ja aadress ning sponsori selle esindaja või nende esindajate nimi ja ametikoht, kes on volitatud allkirjastama uuringuplaani või uuringuplaani olulist muudatust.*
16. *Uuringuplaan esitatakse võimalusel kergesti juurdepääsetavas ja otsingut võimaldavas vormingus, mitte skannitud kujutistena.*

17. Uuringuplaan sisaldab **vähemalt** järgmist:

I

- a) *avaldus selle kohta, et kliiniline uuring teostatakse vastavalt uuringuplaanile, kooskõlas käesoleva määruse ja hea kliinilise tava põhimõtetega;*
- b) *kõigi uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite põhjalik loetelu;*
- c) *kokkuvõte selliste mittekliiniliste uurimuste tulemustest, mis võivad olla kliiniliselt tähenduslikud, ja selliste muude kliiniliste uuringute tulemustest, mis on kõnealuse kliinilise uuringu jaoks asjakohased;*
- d) *kokkuvõte teadaolevatest ja võimalikest riskidest ja kasust, sealhulgas kliinilise uuringu eeldatava kasulikkuse ja riskide hindamine, et võimaldada artikli 6 kohast hindamist, erakorralise abi olukorras olevate kliinilises uuringus osalejate jaoks dokumenteeritakse teaduslikud põhjendused, mis annavad alust eeldada, et nende osalemine uuringus annab osalejale tõenäoliselt kliiniliselt olulist kasu;*

- e) *juhul kui patsiendid olid kaasatud kliinilise uuringu kavandamisse, kirjeldus selle kohta;*
- f) *kõigi uuritavate ravimite ja täiendavate ravimite annuste kirjeldus ja põhjendus, annustamisrežiim, manustamistee ja -viis ning ravi kestus;*
- g) *avaldus selle kohta, kas kliinilises uuringus kasutatavatel uuritavatel ravimitel ja täiendavatel ravimitel on müügiluba; juhul kui müügiluba on, siis kas neid tuleb uuringus kasutada vastavalt müügiloo tingimustele, ning põhjendus müügiloo täiendavate ravimite kasutamiseks kliinilises uuringus;*
- h) *kliinilises uuringus osalejate rühmade ja alarühmade, sealhulgas vajaduse korral erivajadustega isikute rühmade kirjeldus, näiteks vanus, sugu ja asjaolu, kas osalejad on terved vabatahtlikud või haruldasi ja üliharuldasi haiguseid põdevad osalejad);*
- i) *viited kirjandusele ja andmetele, mis on kliinilise uuringu jaoks asjakohased ja selgitavad kliinilise uuringu tausta;*

- j) *arutelu kliinilise uuringu asjakohasuse üle, et võimaldada artikli 6 kohast hindamist;*
- k) *teostatava kliinilise uuringu tüübi kirjeldus ja arutelu uuringu kavandamise üle (vajadusel lisatakse uuringu kavandamise, protseduuride ja etappide skemaatiline kujutis);*
- l) *kliinilise uuringu käigus mõõdetavate võimalike esmaste ja teiseste tulemusnäitajate täpsustus;*
- m) *kallutuste minimeerimiseks võetavate meetmete kirjeldus, sealhulgas vajaduse korral juhuslikustamine ja pimemenetlus;*
- n) *osalejate osalemise eeldatava kestuse kirjeldus ja kõigi kliinilise uuringu etappide – sealhulgas vajadusel järelmeetmed – järjestuse ja kestuse kirjeldus;*
- o) *asjaomase kliinilise uuringu lõpu selge ja üheselt mõistetav määrang, ja kui see ei lange kokku viimase ravimiuuringus osaleja viimase arstivisiidi kuupäevaga, siis märgitakse eeldatava lõpukuupäev ja selle põhjendus;*

- p) kliinilise uuringu osade või kogu kliinilise uuringu lõpetamise kriteeriumide kirjeldus;*
- q) vajadusel kliinilise uuringu juhuslikustamisel kasutatud koodide säilitamise kord ja koodide avamise menetlus;*
- r) lähteandmetena käsitatavate vahetult osaleja andmekaardi vormidele talletatavate andmete tuvastamise menetluse kirjeldus;*
- s) kord, millega tagatakse kliinilises uuringus osalejatelt bioloogiliste proovide kogumise, säilitamise ja edaspidise kasutamise suhtes kohaldatavate eeskirjade järgimine, kui see on asjakohane ja kui see ei sisaldu eraldi dokumendis;*
- t) artiklile 51 vastav uuritavate ja müügiloata täiendavate ravimite jälgitavuse, säilitamise, hävitamise ja tagastamise korra kirjeldus;*

- u) *kasutatavate statistiliste meetodite kirjeldus, sealhulgas (kui see on asjakohane):*
- *kavandatud vaheanalüüside ajastus ja planeeritud osalejate arv;*
 - *valimi mahu valiku põhjendus;*
 - *kliinilise uuringu võimsuse ja kliinilise asjakohasuse arvutused;*
 - *kasutatav olulisuse nivoo;*
 - *kliinilise uuringu varasema lõpetamise kriteeriumid;*
 - *puuduolevate, kasutamata ja valeandmete kohta aruandmise menetlus ning algsest statistilisest kavast kõrvalekaldumisest teatamise menetlus ning*
 - *analüüsidega hõlmatavate osalejate valik;*
- v) *osaleja kliinilisse uuringusse kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid, sealhulgas üksikute osalejate ravi lõpetamise või nende kliinilises uuringus osalemise lõpetamise kriteeriumid;*

- w) *osalejate ravi lõpetamise või nende kliinilises uuringus osalemise lõpetamisega seotud menetluste kirjeldus, mis hõlmab selliseid osalejaid puudutavate andmete kogumise menetlust, osalejate asendamise menetlust ja neid osalisi puudutavaid järelmeetmeid, kelle ravi või osalemine kliinilises uuringus lõpetati;*
- x) *põhjendus, miks osalevad kliinilises uuringus isikud, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, või muud erirühmad, näiteks alaealised;*
- y) *osalejate soolise ja vanuselise jaotuse põhjendus ning välistamiskriteeriumide põhjendused ja põhjuste selgitused, kui kliiniline uuring ei hõlma teatavat konkreetset soo- või vanuserühma või kui niisugune rühm on uuringus alaesindatud;*
- z) *värbamis- ja teadva nõusoleku andmise korra üksikasjalik kirjeldus eelkõige juhul, kui osalejad ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut;*
- aa) *raviviisid, sealhulgas ravimid, mis on või ei ole lubatud enne kliinilist uuringut või uuringu ajal;*

- ab) osalejate ravimitega varustamise ja osalejatele ravimite manustamise aruandluse kord, sealhulgas pimemenetluse jätkamine, kui see on asjakohane;*
- ac) vajadusel osalejate ravijärgimuse korra jäärelevamenetlus;*
- ad) kliinilise uuringu teostamise järelevalve kord;*

I

- ae) uuringus osalejate hooldamise kord, kui nad vajavad pärast uuringus osalemist ja selle tõttu täiendavat hooldust, juhul kui see erineb tavapäraselt eeldatavast hooldusest võttes arvesse konkreetse kliinilises uuringus osaleja terviseprobleemi;*

I

- af) ohutus- ja tõhususparameetrid ning nende parameetrite hindamise, talletamise ja analüüsimise meetodid ja ajastus;*

- ag) kliinilise uuringuga seotud eetiliste kaalutluste selgitus, kui neid ei ole mujal selgitatud;*
- ah) sponsori avaldus (kas uuringuplaanis või eraldi dokumendis), milles kinnitatakse, et kliinilisse uuringusse kaasatud uurijad ja asutused lubavad kliinilise uuringuga seotud järelevalvet, auditeerimist ja õiguslast kontrolli, võimaldades muu hulgas vahetut juurdepääsu lähteandmetele ja dokumentidele;*
- ai) avaldamispoliitika kirjeldus;*
- aj) nõuetekohased põhjendused, kui ravimiuuringu tulemuste kokkuvõte esitatakse rohkem kui ühe aasta pärast;*
- ak) kord, millega tagatakse isikuandmete kaitse suhtes kohaldatavate eeskirjade järgimine; eelkõige kohaldatav organisatsiooniline ja tehniline korraldus, et vältida loata juurdepääsu töödeldud teabele ja isikuandmetele ning nende avalikustamist, levitamist, muutmist või kaotsiminekut;

- al) rakendatavad meetmed, et tagada osaleja isikuandmete konfidentsiaalsus;
- am) andmete turvalisuse rikkumise korral rakendatavad meetmed, et vähendada võimalikku kahjulikku mõju.



- 18. Kui kliiniline uuring viiakse läbi toimeainega, mis on liidus saadaval erineva kaubanime all mitmes müügiloaga ravimis, võib uuringuplaanis määratleda ravi üksnes seoses toimeainega või anatoomilis-terapeutilise keemilise koodiga („ATC-kood”) (tase 3–5) ning mitte täpsustada iga toote kaubamärki.
- 19. Seoses kõrvalnähtudest teatamisega määratletakse uuringuplaanis *järgmised kategooriad*:
 - a) kõrvalnähud või laboriuuringute tulemuste kõrvalekalded, mida peetakse ohutushinnangute seisukohalt kriitilisteks ja millest *uurija peab teatama* sponsorile ning

- b) tõsised kõrvalnähud, mis ei nõua *viivitamatut* uurijapoolset aruandlust *sponsorile*.

20. Uuringuplaanis kirjeldatakse järgmisi menetlusi:

- a) *uurija toob esile ja märgib üles kõrvalnähud ning teavitab asjakohastest kõrvalnähtudest sponsorit;*
- b) *uurija teavitab sponsorit sellistest tõsistest kõrvalnähtudest, millest ei ole uuringuplaani kohaselt vaja viivitamata teatada;*
- c) *sponsor annab võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest teada andmebaasile Eudravigilance ning*
- d) *uuringus osalejate jälgimine pärast kõrvalnähtude ilmnemist, sealhulgas järelmeetmete liik ja kestus.*

21. Juhul kui sponsor kavatseb vastavalt artikli 43 lõikele 2 esitada kõigi kliinilises uuringus kasutatavate ravimite ohutuse kohta ühise aruande, tuuakse uuringuplaanis ära selle põhjendus.

22. Vajaduse korral selgitatakse uuringuplaanis uuritavate ravimite märgistamise ja pimemenetluse katkestamisega seotud küsimusi.
23. *Uuringuplaanile lisatakse vajadusel andmeohutuse järelevalvekomisjoni põhikiri.*
24. Uuringuplaanile lisatakse uuringuplaani lühikokkuvõte.

E. UURIJATEATMIK

25. *Esitatakse kooskõlas teaduse hetkeseisu ja rahvusvaheliste juhenddokumentidega väljatöötatud uurijateatmik.*
26. Uurijateatmiku eesmärk on anda uurijatele ja teistele kliinilise uuringuga seotud isikutele teavet, et aidata neil mõista uuringuplaani põhielemente (sh annus, annustamise sagedus, manustamisviise ja ohutuse järelevalve korda) ja põhielementidega seotud põhjendusi ning neid põhielemente järgida.

27. Uurijateatmikus esitatud teave on esitatud sisutihedas, lihtsas, objektiivses, tasakaalustatud ja mitte-müügiedenduslikus vormis, mis võimaldab arstil või uurijal seda mõista ja koostada erapooletut riskianalüüsi kavandatud kliinilise uuringu sobivuse kohta. Uurijateatmik koostatakse kogu olemasoleva teabe ja tõendusmaterjali põhjal, mis toetavad kavandatava kliinilise uuringu põhjendusi ja uuritava ravimi ohutut kasutamist kliinilise uuringu käigus ning need tuleb esitada kokkuvõtvalt.
28. Kui uuritaval ravimil on müügiluba ja ravimit kasutatakse vastavalt müügiloale, on uurijateatmikuks ravimi omaduste kinnitatud kokkuvõte. Kui ravimi kliinilises uuringus kasutamise tingimused erinevad loas täpsustatud tingimustest, täiendatakse ravimi omaduste kokkuvõtet asjakohaste mittekliiniliste ja kliiniliste andmete kokkuvõttega, mis toetavad uuritava ravimi kasutamist kliinilises uuringus. Kui uuritavat ravimit identifitseeritakse uuringuplaanis üksnes toimeaine alusel, valib sponsor ühe ravimi omaduste kokkuvõtte, mis on uurijateatmikus samaväärne kõikide ravimite jaoks, mis sisaldavad asjaomast toimeainet ja mida kasutatakse igas kliinilise uuringu teostamiskohas.

29. Mitut riiki hõlmava kliinilise uuringu puhul, kui igas liikmesriigis kasutatav ravim on sama, mis riigi tasandil müügiloo saanud ravim, kuid ravimi omaduste kokkuvõte on asjaomastes liikmesriikides erinev, valib sponsor ühe ravimi omaduste kokkuvõtte kogu kliinilise uuringu jaoks. Kõnealune ravimi omaduste kokkuvõte peaks tagama patsiendi ohutuse kõige kindlamini.
30. Kui uurijateatmik ei ole ravimi omaduste kokkuvõte, sisaldab see selgelt eristatavat osa *pealkirjaga „Ohutusteave”*. Vastavalt III lisa punktidele 10 ja 11 sisaldab *ohutusteave uuritava ravimi kohta tooteinfot ja teavet selle kohta, kuidas määratleda, milliseid kõrvaltoimeid* ■ *võib pidada oodatavateks kõrvaltoimeteks, ning teavet nende kõrvaltoimete esinemissageduse ja iseloomu kohta.*

F. DOKUMENDID, MIS TÕENDAVAD HEADE TOOTMISTAVADE JÄRGIMIST UURITAVA RAVIMI PUHUL

31. Dokumentide suhtes, mis tõendavad heade tootmistavade järgimist, kohaldatakse järgmisi nõudeid:

32. dokumente ei pea esitama, *kui* uuritaval ravimil on müügiluba *ja* uuritavat ravimit ei ole muudetud, *olenemata sellest, kas* see on toodetud liidus.
33. Kui uuritaval ravimil puudub nii ELi kui ka inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelisel ühtlustamiskonverentsil (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) osaleva kolmanda riigi müügiluba ja uuritav ravim ei ole valmistatud liidus, esitatakse järgmised dokumendid:
- a) artiklis 61 osutatud *loa* koopia; ning
 - b) liidus esindava pädeva isiku kinnitus, et tootmisel on järgitud häid tootmistavasid, mis on vähemalt võrdsed liidu heade tootmistavadega, juhul kui puudub liidu ja kolmandate riikide vahelise vastastikuse tunnustamise lepinguga ette nähtud erikord.
34. Kõigil muudel juhtudel esitatakse artiklis 61 osutatud *loa* koopia.
35. ■ Uuritava *ravimiga seotud artikli 61 lõikes 5 viidatud toimingute puhul, milleks* ei ole artikli 61 kohaselt luba vaja, esitatakse dokumendid, mis tõendavad vastavust artikli 61 lõikes 6 esitatud nõuetele.

G. UURITAVA RAVIMI TOIMIK

36. Uuritava ravimi toimikus esitatakse teave iga uuritava ravimi kvaliteedi kohta, uuritava ravimi tootmise ja kontrollimise kohta ning mittekliiniliste uurimustega ja kliinilise kasutamisega seotud andmed.

■ 1.1. Andmed uuritava ravimi kohta

■ Sissejuhatus

37. Andmete osas võib uuritava ravimi toimiku asemel esitada muud dokumendid, kas eraldi või koos uuritava ravimi lihtsustatud toimikuga. Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku üksikasjalik kirjeldus on esitatud punktis ■ 1.2 „*Uuritava ravimi lihtsustatud toimik ja muud dokumendid*”.
38. Uuritava ravimi *toimiku iga osa* algab üksikasjaliku sisukorra ja kasutatavate terminite sõnastikuga.
39. Uuritava ravimi toimikus esitatud teave on kokkuvõtlik. Uuritava ravimi toimik ei tohi olla liiga mahukas. Andmed on soovitatav esitada tabeli kujul ja lisada kirjeldav kokkuvõtte tähtsamatest punktidest.

■ Andmed kvaliteedi kohta

40. Kvaliteeti käsitlevate andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, **võttes aluseks ICH ühise tehnilise dokumendi (Common Technical Document) 3. mooduli formaadi.**

■ Mittekliinilised farmakoloogilised ja toksikoloogilised andmed

41. Lisaks esitatakse uuritava ravimi toimikus **kooskõlas rahvusvaheliste juhenddokumentidega** mittekliiniliste farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste andmete kokkuvõtted kliinilises uuringus kasutatud iga uuritava ravimi kohta. Toimik peab sisaldama ka läbiviidud uurimuste ja asjakohaste kirjandusviidete loetelu. Vajaduse korral esitatakse andmed tabeli kujul ja lisatakse kirjeldav kokkuvõtte tähtsamatest punktidest. Läbiviidud uurimusi käsitlevad kokkuvõtted võimaldavad hinnata uurimuse asjakohasust ja seda, kas uurimus on teostatud vastuvõetava uuringuplaani kohaselt.
42. Mittekliiniliste farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, võttes aluseks näiteks ICH ühise tehnilise dokumendi (*Common Technical Document*) 4. mooduli ■ formaadi ■ .
43. Uuritava ravimi toimikus esitatakse uurimusi käsitlevate faktide kokkuvõtte asemel pigem andmete kriitiline analüüs, mis hõlmaks põhjendusi puudulike andmete kohta ning toote ohutuse hinnangut kavandatava kliinilise uuringu kontekstis.

44. Uuritava ravimi toimik sisaldab kinnitust hea laboritava või sellega samaväärsete standardite järgimise kohta, kooskõlas artikli 25 lõikega 3.
45. Toksilisuse uurimustes kasutatud katsematerjal on lisandite kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete koostise osas võrreldav kliinilises uuringus kasutamiseks ettenähtud materjaliga. Katsematerjali ettevalmistamisel tuleb selle tagamiseks teha vajalikke kontrole ja seega toetada uurimuse valiidsust.

■ Eelmiste kliiniliste uuringute ja ravimite kasutamise kogemuste andmed.

46. Eelmiste kliiniliste uuringute ja inimestega seotud kogemuste andmete esitamisel järgitakse loogilist struktuuri, võttes aluseks näiteks ühise tehnilise dokumendi (Common Technical Document) 5. mooduli ■ formaadi ■ .
47. Kõnealuses punktis esitatakse kokkuvõtted kõigi olemasolevate andmete kohta, mis on saadud uuritavate ravimitega seotud eelmistest kliinilistest uuringutest ja inimestega seotud kogemustest.

See hõlmab ka kinnitust hea kliinilise tava järgimise kohta kõnealuste eelmiste kliiniliste uuringute puhul ja viidet artikli 25 lõikes 6 osutatud avaliku kande kohta.

■ Üleüldine riskide ja kasu hinnang

48. Selles punktis esitatakse lühike integreeritud kokkuvõte, milles analüüsitakse kriitiliselt mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid seoses *kavandatavas kliinilises uuringus uuritava ravimi* võimalike riskide ja kasuga, kui seda teavet ei ole uuringuplaanis juba esitatud. Viimasel juhul viidatakse uuringuplaani asjaomasele osale. Tekstis tuuakse esile uurimused, mis lõpetati ennetähtaegselt ning analüüsitakse selle põhjuseid. Alaealiste või piiratud teovõimega isikutega läbiviidud uurimustega seotud prognoositavaid ohte ja eeldatavat kasu käsitlevate hinnangute puhul võetakse arvesse käesoleva määruse sätteid.
49. Vajaduse korral ei analüüsi sponsor ohutuse piire mitte kasutatud annuse alusel, vaid lähtudes suhtelisest süsteemsest kokkupuutest uuritava ravimiga, kasutades soovitatavalt kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) käsitlevaid või maksimaalse kontsentratsiooni (C_{\max}) andmeid, olenevalt sellest, milliseid neist peetakse asjakohasemaks. Samuti analüüsitakse nii mittekliiniliste kui ka kliiniliste uurimuste kõikide leidude kliinilist tähtsust ning kõiki soovitusi toime edasise jälgimise ja kliiniliste uuringute ohutuse kohta.


■ 1.2. Uuritava ravimi lihtsustatud toimik ja muud dokumendid

50. Taotleja võib viidata muudele dokumentidele, mis on esitatud eraldi või koos uuritava ravimi lihtsustatud toimikuga.

■ Võimalus viidata uurijateatmikule

51. Taotleja võib **ohutusteabe ja** uuritava ravimi toimiku prekliiniliste ja kliiniliste osade **kokkuvõtete** puhul esitada kas eraldiseisva uuritava ravimi toimiku või viidata uurijateatmikule. Viimasel juhul sisaldavad prekliinilise ja kliinilise teabe kokkuvõtted piisavalt üksikasjalikke andmeid, soovitatavalt tabelite kujul, mis võimaldavad hindajatel teha otsuse uuritava ravimi võimaliku toksilisuse kohta ja selle ravimi kasutamise ohutuse kohta kavandatavas kliinilises uuringus. Kui prekliiniliste või kliiniliste andmete teatava konkreetse aspekti puhul on vaja eksperdi üksikasjalikku selgitust või põhjalikumat analüüsi kui see, mis uurijateatmikusse tavapäraselt lisatakse, esitab taotleja prekliinilise ja kliinilise teabe uuritava ravimi toimiku osana.

■ Võimalus viidata ravimi omaduste kokkuvõttele

52. Kui uuritaval ravimil on müügiluba, võib taotleja esitada uuritava ravimi toimikuna ravimi omaduste kokkuvõtte  versiooni, **mis on taotluse ajal kehtiv**. Täpsed nõuded on esitatud tabelis 1. ***Uute andmete esitamise korral tuleks need selgelt ära näidata.***

Tabel 1. Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku sisu

Eelmise hinnangu tüübid	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritaval ravimil on ELi või ICH-riigi müügiluba ja seda kasutatakse kliinilises uuringus:			
– ravimi omaduste kokkuvõtte tingimusi järgides	Ravimi omaduste kokkuvõte		
– ravimi omaduste kokkuvõtte tingimusi järgimata	Ravimi omaduste kokkuvõte	Vajaduse korral	Vajaduse korral
– pärast muutmist (nt pimemenetlus)	P+A	Ravimi omaduste kokkuvõte	Ravimi omaduste kokkuvõte
Uuritava ravimi muul ravimivormil või tugevusel on ELi või ICH-riigi müügiluba ja uuritava ravimi tarnib müügiloo valdaja	Ravimi omaduste kokkuvõte+ P+A	Jah	Jah
Uuritaval ravimil ei ole ELi või ICH-riigi müügiluba, kuid toimeainet kasutatakse mõnes müügiluba omavas ravimis ja			
– seda tarnib sama tootja	Ravimi omaduste	Jah	Jah

– seda tarnib muu tootja	kokkuvõte+ P+A		
	Ravimi omaduste kokkuvõte+ S+P+A	Jah	Jah
Uuritav ravim on seotud eelmise kliinilise uuringu taotlusega, sellel on asjaomases liikmesriigis müügiluba ja seda ei ole modifitseeritud ning – pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust puuduvad uued andmed – pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust on kättesaadavad uued andmed – seda kasutatakse erinevatel tingimustel			
	Viide eelmisele taotlusele		
	Uued andmed	Uued andmed	Uued andmed
	Vajaduse korral	Vajaduse korral	Vajaduse korral

(S: andmed toimeaine kohta; P: andmed uuritava ravimi kohta; A: lisateave ruumide ja seadmete, juhuslike lisandite ohutuse hinnangu, uute abiainete, manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalike lahustite ja lahjendusvedelike kohta.)

53. Kui uuringuplaanis määratletakse uuritavat ravimit toimeaine või ATC-koodi alusel (vt eespool punkt 18), võib taotleja asendada uuritava ravimi toimiku ühe esindava ravimi omaduste kokkuvõttega iga toimeaine / kõnealusesse ATC-rühma kuuluva toimeaine puhul. Teise võimalusena võib ta esitada võrdlusedokumendi, mis sisaldab esindava ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud teabega samaväärset teavet iga toimeaine kohta, mida kliinilises uuringus võidakse kasutada uuritava ravimina.

■ 1.3. Uuritava ravimi toimik platseebo korral

54. Kui uuritav ravim on platseebo, esitatakse ainult kvaliteediga seotud andmed. Lisadokumente ei nõuta, kui platseebol on sama koostis kui testitaval uuritava ravimil (*välja arvatud toimeaine*), selle on tootnud sama tootja ja see ei ole steriilne.

H. TÄIENDAVA RAVIMI TOIMIK

55. Ilma et see piiraks artikli 65 kohaldamist, kohaldatakse punktides F ja G sätestatud dokumenteerimismõudeid ka täiendavate ravimite suhtes. Lisateavet ei *nõuta*, kui täiendaval ravimil on asjaomases liikmesriigis müügiluba.

I. TEADUSLIK NÕUANNE JA PEDIAATRILISE UURINGU PROGRAMM

56. Võimaluse korral esitatakse koopia mis tahes liikmesriigi või kolmanda riigi ravimiameti teaduslikust nõuandest kliinilise uuringu kohta.
57. Kui kliiniline uuring on osa pediaatrilise uuringu programmist, esitatakse koopia ravimiameti otsusest pediaatrilise uuringu programmi käsitleva lepingu kohta ja pediaatriakomitee arvamus, välja arvatud juhul, kui need dokumendid on Internetis täielikult kättesaadavad. Viimasel juhul piisab kaaskirjas esitatud viidast kõnealustele dokumentidele (vt punkt **B**).

J. UURITAVA RAVIMI MÄRGISTUSE SISU

58. *Esitatakse uuritava ravimi VI lisale vastava märgistuse sisu kirjeldus.*

K. VÄRBAMISE KORD (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

59. Uuringus osalejate ***kaasamise*** korda kirjeldatakse üksikasjalikult eraldi dokumendis, välja arvatud juhul, kui seda on juba kirjeldatud uuringuplaanis, ***ning näidatakse selgelt, milline on esimene värbamistoiming.***
60. Kui uuringus osalejate värbamine toimub reklaami kaudu, esitatakse koopiaid reklaammaterjalist, sealhulgas kõigist trükitud materjalidest ning heli- või visuaalsalvestustest. Kirjeldatakse ka reklaami peale saadetud vastuste käitlemise korda. See hõlmab ***koopiaid teatistest, millega kutsutakse isikuid kliinilises uuringus osalema, ja*** korda, et teavitada või nõustada vastajaid, kes leitakse olevat sobimatud kliinilisse uuringusse kaasamiseks.

**L. RAVIMIUURINGUS OSALEJATE TEAVITAMINE, *TEADVA NÕUSOLEKU VORM* JA TEADVA
NÕUSOLEKU MENETLUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)**

61. Kogu teave, mis antakse ravimiuuringus osalejatele (või, kui see on asjakohane, nende *seaduslikele* esindajatele) enne otsuse langetamist uuringus osalemise või osalemisest loobumise kohta esitatakse koos teadva nõusoleku kirjaliku vormiga või muu artikli 29 lõikele 1 vastava alternatiivse vahendiga, et registreerida teadlik nõusolek.
62. Teadva nõusoleku menetluse kirjeldus *kõigile osalejatele ja eelkõige järgmistel juhtudel*:
- a) alaealise või piiratud teovõimega isiku kaasamisel kliinilisse uuringusse kirjeldatakse seaduslikult esindajalt teadva nõusoleku küsimise menetlust ning alaealise või piiratud teovõimega isiku kaasamist sellesse menetlusse;
 - b) kui teadva nõusoleku andmine toimub erapooletu tunnistaja juuresolekul, esitatakse asjakohane teave erapooletu tunnistaja kasutamise, tema valiku ja teadva nõusoleku saamise menetluse kohta;

- c) artiklis 35 osutatud **erakorralise abi olukorras** teostatavate kliiniliste uuringute puhul kirjeldatakse menetlust kliinilises uuringus osaleja või **seadusliku** esindaja teadva nõusoleku saamiseks, et jätkata kliinilist uuringut;
 - d) artiklis 35 osutatud **erakorralise abi olukorras** teostatavate kliiniliste uuringute puhul kirjeldatakse menetlust, mida järgitakse **erakorralise abi olukorra** kindlaksmääramisel ja dokumenteerimisel;
 - e) **kliiniliste uuringute puhul, mille metoodika nõuab, et erinevaid kliinilise uuringu objektiks olevaid ravimeid, millele on osutatud artiklis 30, saavad osalejate rühmad, mitte üksikud osalejad ja mille puhul saadakse teadev nõusolek lihtsustatud korras, kirjeldatakse lihtsustatud korda.**
63. **Punktis 62 sätestatud** juhul esitatakse teave, mida antakse uuringus osalejale ning **seaduslikule** esindajale.

M. UURIJA SOBIVUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

64. Esitatakse kliinilise uuringu kavandatud teostamiskohtade loend, uurijate nimed ja ametikohad ■ ja uuringus osalejate **kavandatud** arv teostamiskohtade lõikes.

65. Esitatakse ■ uurijate elulookirjeldused koos nende kvalifikatsiooni kirjelduse ja muude asjakohaste dokumentidega. Kirjeldatakse kõiki eelnevaid head kliinilist tava käsitlevaid koolitusi ning kliiniliste uuringute käigus ja patsientide hooldamisel saadud kogemusi.
66. Kirjeldatakse kõiki tingimusi, näiteks majanduslikke huve *ja institutsioonilist kuuluvust*, mis võivad mõjutada ■ uurija erapooletust.

N. UURINGUKOHA SOBIVUS (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

67. Vastavalt asjaomases liikmesriigis kohaldatavale korrale esitatakse kliinilise uuringu teostamiskohaks oleva kliiniku/asutuse juhataja või mõne muu vastutava isiku *poolt väljastatud nõuetekohaselt põhjendatud* kirjalik kinnitus teostamiskoha kliinilisteks uuringuteks sobivuse kohta *vastavalt uuritava ravimi olemusele ja kasutusviisile; kinnitus sisaldab rajatiste, varustuse ja personali sobivuse kirjeldust ja eksperditeadmiste kirjeldust.*

**O. TÕEND KINDLUSTUSKAITSE VÕI KAHJUDE HÜVITAMISE KOHTA (TEAVE IGA ASJAOMASE
LIIKMESRIIGI KOHTA)**

68. *Kui see on nõutav, esitatakse tõend kindlustuse, garantii või sarnase korralduse kohta.*

P. RAHASTAMISKORD JA MUU KORD (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

69. *Kliinilise uuringu rahastamise lühikirjeldus.*

70. Esitatakse teave finantstehingute kohta ning uuringus osalejatele, uurijatele ja uuringu teostamiskohtadele kliinilises uuringus osalemise eest makstud hüvitiste kohta.

71. Esitatakse sponsori ja uuringu teostamiskoha vahel sõlmitud kõigi ***muude*** kokkulepete kirjeldus.

Q. TÕENDUS TASUDE MAKSMISE KOHTA (TEAVE IGA ASJAOMASE LIIKMESRIIGI KOHTA)

72. *Vajadusel esitatakse maksetõendid.*

***R. TÕENDUS SELLE KOHTA, ET ANDMEID TÖÖDELDAKSE KOOSKÕLAS LIIDU
ANDMEKAITSEÕIGUSEGA***

- 73. Esitatakse sponsori või tema esindaja kinnitus selle kohta, et andmeid kogutakse ja töödeldakse kooskõlas direktiiviga 95/46/EMÜ.***

II LISA

Oluliste muudatuste taotlustoimik

A. SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

1. Kui oluline muudatus hõlmab rohkem kui ühte sama sponsori ja sama uuritava ravimiga seotud kliinilist uuringut, võib sponsor esitada **olulise muudatuse jaoks** ühtse loataotluse. Kaaskirjas **■** esitatakse kõigi **nende** kliiniliste uuringute loetelu, **mida olulise muudatuse taotlus hõlmab** koos **kõigi ELi kliinilise uuringu** numbritega ja vastavate muudatuste koodidega.
2. Taotluse allkirjastab sponsor **või sponsori esindaja**. Allkirjaga kinnitatakse, et sponsor on veendunud, et:
 - a) esitatud teave on täielik;
 - b) lisatud dokumendid sisaldavad täpset ülevaadet olemasolevast teabest **ning**

- c) kliinilist uuringut jätkatakse vastavalt muudetud dokumentidele.

B. KAASKIRI

3. Kaaskirjas esitatakse järgmine teave:

- a) teema real esitatakse ELi kliinilise uuringu ■ number ■ , kliinilise uuringu nimetus ja *olulise muudatuse* kood, mis on muudatuse unikaalne tunnus ning mida tuleb järjekindlalt kasutada *kogu taotlustoimikus*;
- b) taotleja tunnusandmed;
- c) *olulise* muudatuse identimisnumber (sponsori tehtud muudatuse kood ja kuupäev); üks muudatus võib viidata mitmele väiksemale muudatusele uuringuplaanis või teaduslikes tõendavates dokumentides;
- d) esile toodud märged mis tahes eriküsimuste kohta seoses muudatusega ning märged selle kohta, kus asjakohane teave või tekst *asub* algses taotlustoimikus;

- e) viide mis tahes teabele, mis ei sisaldu muudatuse taotlusvormil ja mis võiks mõjutada uuringus osalejatele avalduvat ohtu, ning
- f) vajaduse korral kõigi **■ oluliselt muudetud** kliiniliste uuringute **loetelu ELi uuringunumbrite** ja asjakohaste muudatuste koodidega **■** .

C. MUUDATUSE TAOTLUSVORM

4. **Korrektset täidetud muudatuse taotlusvorm.**

D. MUUDATUSE KIRJELDUS

5. Muudatusi **esitatakse ja** kirjeldatakse järgmiselt:

- a) **muudetavate** dokumentide väljavõte, milles on jälita muutusi funktsiooni abil näha varasem ja uus sõnastus, ning selline väljavõte, milles on näha üksnes uus sõnastus, **ning muudatuste selgitus**, ning

- b) olenemata punktist a tuleb juhul, kui parandused on nii laiaulatuslikud, et need õigustavad dokumendi uut versiooni, esitada kogu dokumendi uus versioon (sellisel juhul esitatakse dokumendis tehtud muudatuste loetelu lisatabelis, loetelus võib identseid parandusi rühmitada).
6. **Dokumendi** uuele versioonile märgitakse kuupäev ja ajakohastatud versiooninumber.

E. TÕENDAV TEAVE

7. **Vajaduse korral hõlmab** täiendav tõendav teave **vähemalt** järgmist:
- a) kokkuvõtteid andmete kohta;
 - b) ajakohastatud üleüldist riski ja kasu suhte hinnangut;
 - c) võimalikke tagajärgi kliinilises uuringus juba osalevatele isikutele;

- d) võimalikke tagajärgi tulemuste hindamisele;
- e) *dokumente uuringus osalejatele antava teabe muudatuste, teadva nõusoleku menetluse, teadva nõusoleku vormide, teabelehtede või kirjalike kutsete kohta, ning*
- f) *olulise muudatuse taotluses taotletud muudatuste põhjendus.*

F. ELI TAOTLUSVORMI AJAKOHASTAMINE

8. Kui oluline muudatus hõlmab parandusi ***I lisas viidatud*** kliinilise uuringu ELi taotlusvormil, esitatakse taotlusvormi muudetud versioon. Muudetud versioonis esitatakse oluliste muudatustega osad esile toodult.

G. TÕENDUS TASUDE MAKSMISE KOHTA (TEAVE IGA ASJAOMASE LIKMESRIIGI KOHTA)

9. *Vajadusel esitatakse maksetõendid.*

III LISA

Ohutusaruanne

1. SPONSORI TEAVITAMINE UURIJA POOLT TÕSISTE KÕRVALNÄHTUDE KORRAL

■

1. ■ Pärast kliinilise uuringu lõppemist ei pea uurija aktiivselt jälgima tema poolt ravitud uuringus osalejaid kõrvalnähtude suhtes, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti.

■

2. RAVIMAMETI TEAVITAMINE SPONSORI POOLT VÕIMALIKUST SENITEADMATA TÕSISEST KÕRVALTOIMEST VASTAVALT ARTIKLILE 42

2.1. *Kõrvalnähud ja põhjuslik seos*

■

2. Ravivigadest, ***rasedustest*** ja uuringuplaanis ette nägemata kasutamistest, sealhulgas toote väärkasutusest ja kuritarvitamisest tuleb teatada samas korras nagu kõrvaltoimetest.
 3. ***Otsustades, kas kõrvalnäht on kõrvaltoime, võetakse arvesse, kas on olemas*** põhjendatud võimalus ***leida*** kõrvalnähu ja uuritava ravimi vahel põhjuslik seos, ***võttes aluseks olemasoleva tõendusmaterjali.*** ■
 4. Kui kõrvaltoimest teatanud uurija ei ole esitanud teavet põhjusliku seose kohta, peab sponsor temaga nõu ja julgustab teda väljendama oma arvamust kõnealuses küsimuses. Sponsor ei langeta uurija hinnangut põhjusliku seose kohta. Kui sponsor ei nõustu uurija hinnanguga põhjusliku seose kohta, esitatakse teavitamisel nii uurija kui ka sponsori arvamus.
- 2.2. Oletatavus, ettearvamatus ***ja ohutusteave***
5. ***Otsustades, kas kõrvalnäht on ettearvamat, võetakse arvesse, kas näht annab*** olulist lisateavet teadaolevate varem dokumenteeritud tõsiste kõrvaltoimete spetsiifilisuse, esinemuse suurenemise või raskusastme kohta ■ .

6. Sponsor määratleb kõrvaltoime ootuspärasuse ohutusteabes. ***Ootuspärasuse määramisel võetakse aluseks toimeainega seotud*** varem registreeritud nähte ja mitte **■** ravimi ***eeldatavate*** farmakoloogiliste omaduste ***või uuringus osaleja haigusega seotud nähte***.
7. Ohutusteave esitatakse ravimi omaduste kokkuvõttes või uurijateatmikus. ***Kaaskirjas*** osutatakse ***ohutusteabe asukohale taotlustoimikus***. Kui uuritava ravimil on mitmes asjaomases liikmesriigis müügiluba, kuid ravimi omaduste kokkuvõtted on erinevad, valib sponsor ohutusteabeks ravimi omaduste kokkuvõtte, mis on uuringus osaleja ohutuse suhtes kõige asjakohasem.
8. Kliinilise uuringu teostamise käigus võib ohutusteavet muuta. Võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest teatamisel lähtutakse selle kõrvaltoime ilmlemise ajal kehtivast ohutusteabest. Seega mõjutab ohutusteabe muutmine nende kõrvaltoimete arvu, millest tuleb teatada kui võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest. Iga-aastase ohutusaruande eesmärgil kohaldatava ohutusteabe kohta vt käesoleva lisa punkti 3.

9. Kui kõrvaltoimest teatanud uurija on andnud teavet ootuspärasuse kohta, võtab sponsor seda arvesse.



2.3. Teave võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest teatamise kohta

10. Kõnealune teave hõlmab vähemalt järgmist:

- a) kehtiv ELi uuringunumber;*
- b) sponsori uurimuse number;*
- c) üks idenditav kodeeritud uuringus osaleja;*
- d) üks idenditav teataja;*
- e) üks võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime;*
- f) üks kahtlusalune uuritav ravim (sealhulgas toimeaine nimi/kood);*
- g) hinnang põhjusliku seose kohta.*

11. Lisaks esitatakse teate elektroonilise töötlemise huvides järgmised administratiivandmed:

- a) saatja (juhtumi) ohutusuande unikaalne tähis;**
- b) algse teabe esmasest allikast saamise kuupäev;**
- c) kõige hiljutisema teabe saamise kuupäev;**
- d) juhtumi üleilmne unikaalne identimisnumber;**
- e) saatja tähis.**

2.4. Võimalike seniteadmata tõsiste kõrvaltoimete järelaruanded



- 12. Kui esialgne aruanne *artikli 42 lõike 2 punktis a* viidatud võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoime, näiteks surmaga lõppev või eluohtlik kohta ei ole täielik, näiteks kui sponsor ei ole esitanud kogu teavet seitsme päeva jooksul, esitab sponsor järgmise kaheksa päeva jooksul esialgsel teabel põhineva täieliku aruande.**
- 13. Esialgse kiirteatamise korral algab ajaarvestus (menetluse 0. päev) niipea, kui sponsor saab miinimumaruandeks vajalikele kriteeriumidele vastava teabe.**

14. Kui sponsor saab uut ja olulist teavet juhtumi kohta, millest on juba teatatud, algab ajaarvestus jälle päevast null ehk uue teabe vastuvõtmise päevast. Kõnealune teave esitatakse järelaruandena 15 päeva jooksul.

■

15. Kui *artikli 42 lõike 2 punktis c viidatud võimaliku seniteadmata tõsise* kõrvaltoime (mis esialgse arvamuse kohaselt ei olnud ei surmav ega eluohtlik, *kuid mis* lõpeb surmaga või osutub eluohtlikuks) *esialgne aruanne ei ole täielik*, ■ esitatakse järelaruanne niipea kui võimalik, kuid kõige hiljem seitsme päeva jooksul pärast esmakordset teadasaamist, et kõrvaltoime lõppes surmaga või oli eluohtlik. **Sponsor esitab täieliku aruande järgmise kaheksa päeva jooksul.**
16. Kui võimalik seniteadmata tõsine kõrvaltoime, mis esialgse arvamuse kohaselt ei olnud ei surmav ega eluohtlik, lõpeb surmaga või osutub eluohtlikuks enne, kui esialgne aruanne on ära saadetud, koostatakse koondaruanne.

- 2.5. Ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse katkestamine

■

17. Uuriija katkestab **uuringu osaleja** ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse kliinilise uuringu käigus üksnes siis, kui **pimemenetluse katkestamine** on vajalik uuringus osaleja ohutuse tagamiseks.
18. **Võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest ravimiametile teatades katkestab uurija üksnes selle uuringus osaleja ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse, kellel kõrvaltoime ilmnes.**
19. Kui tegemist võib olla võimaliku seniteadmata tõsise kõrvaltoimega, katkestab sponsor pimemenetluse üksnes **selle üksiku** uuringus osaleja suhtes. Pimemenetlus säilitatakse **teiste** isikute suhtes, kes vastutavad käimasoleva kliinilise uuringu teostamise eest (juhtkond, järelevalve teostajad, uurijad), ja nende **isikute** suhtes, kes vastutavad andmeanalüüsi ja tulemuste tõlgenduse eest kliinilise uuringu lõppedes (näiteks biomeetria spetsialistid).
20. Pimemenetluse katkestamisel saadud teabele on juurdepääs üksnes **isikutel**, kes on seotud ohutusuaruande esitamisega ravimiametile, andmeohutuse järelevalvenõukogudele või isikutele, kes koostavad käimasoleva kliinilise uuringu ohutushinnangut.

21. Kõrge haigestumuse või suremusega seotud haiguse ***kohta teostatavates*** kliinilistes uuringutes, milles efektiivsustulemusnäitajad võivad olla ka võimalikud seniteadmata tõsised kõrvaltoimed, või kui suremus või muu tõsine tagajärg, millest on võimalik teatada kui võimalikust seniteadmata tõsisest kõrvaltoimest, on kliinilise uuringu efektiivsustulemusnäitaja, siis võib pimemenetluse süstemaatiline katkestamine ohtu seada kliinilise uuringu terviklikkuse. Kõnealuste ja sarnaste asjaolude puhul märgib sponsor uuringuplaanis, milliseid tõsiseid kõrvalnähte käsitatakse haigusega seotuna ning milliste puhul ei ole vaja süstemaatilist pimemenetluse katkestamist ja kiirteavitamist.
22. Juhul kui ***pärast pimemenetluse katkestamist osutus*** kõrvalnäht võimalikuks seniteadmata tõsiseks kõrvaltoimeks, kohaldatakse ■ võimalikest seniteadmata tõsistest kõrvaltoimetest teatamise korda ***vastavalt artiklile 42 ja käesoleva lisa osale 2.***

3. SPONSORI IGA-AASTANE OHUTUSARUANNE

23. Ohutusaruandele lisatakse aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave.
24. Aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave on kogu aruandlusperioodi ohutusteave.
25. Kui ohutusteabesse tehakse olulisi muudatusi aruandlusperioodi jooksul, loetletakse need iga-aastases ohutusaruandes. Sel juhul lisatakse ohutusaruandele nii aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave kui ka läbivaadatud ohutusteave. Vaatamata ohutusteabe muudatusele on aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave kogu aruandlusperioodi ohutusteave.

IV LISA

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte sisu

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte sisaldab teavet järgmiste elementide kohta:

A. KLIINILIST UURINGUT HÕLMAV TEAVE:

- 1. kliinilise uuringu tunnusandmed (sealhulgas uuringu nimetus ja uuringuplaani number);***
- 2. tunnusandmed (sealhulgas ELi uuringunumber, muud tunnusandmed);***
- 3. sponsori andmed (sealhulgas teaduslikud ja üldsuse kontaktpunktid);***
- 4. pediatrilised õiguslased üksikasjad (sealhulgas teave selle kohta, kas kliiniline uuring on osa pediatrilise uuringu programmist);***

5. *tulemuste analüüsi etapp (sealhulgas teave andmete vaheanalüüsi lõppkuupäeva kohta ja vaheanalüüsi või lõppanalüüsi etapi kohta, kliinilise uuringu üleüldine lõppkuupäev). Kliiniliste uuringute puhul, mis dubleerivad uurimusi ravimite kohta, millel on juba müügiluba ja mida kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele, peaks tulemuste kokkuvõttes ära tooma ka kliinilise uuringu üldtulemuses ilmnenu küsitavused asjaga seotud ravimi tõhususe asjakohaste aspektide kohta;*
6. *üldine teave kliinilise uuringu kohta (sealhulgas teave uuringu põhieesmärkide, uuringu kavandamise ja teadusliku tausta kohta ja uuringu põhjendus; uuringu alkuupäev, uuringus osalejate kaitse meetmed, taustavi ning kasutatud statistilised meetodid);*
7. *uuringus osalejate kogum (sealhulgas teave tegelikult kliinilises uuringus osalenute arvu kohta asjaomases liikmesriigis, liidus ja kolmandates riikides; vanuseline jaotus, sooline jaotus).*

B. UURINGUS OSALEJATE ARVESTUS:

1. *värbamine (sealhulgas teave kontrollitud, värvatud ja uuringust eemaldatud osalejate arvu kohta; kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid; juhuslikustamise ja pimemenetluse üksikasjad; kasutatud uuritavad ravimid).*
2. *ravi määramise eelne periood;*
3. *ravi määramise järgsed perioodid.*

C. PÕHIANDMED:

- 1 *põhiandmed (nõutav) – vanus;*
2. *põhiandmed (nõutav) – sugu;*
3. *põhiandmed (vabatahtlik) – uurimuspõhised andmed.*

D. TULEMUSNÄITAJAD:

1. tulemusnäitajate määratlused*

2. tulemusnäitaja nr 1
statistilised analüüsid

3. tulemusnäitaja nr 2
statistilised analüüsid

**** Teave esitatakse kõigi uuringuplaanis määratletud tulemusnäitajate kohta.***

E. KÕRVALNÄHUD:

1. kõrvalnähtusid käsitlev teave;

2. kõrvalnähtude aruandlusrühm;

3. *tõsine kõrvalnäht;*

4. *mittetõsine kõrvalnäht.*

F. TÄIENDAV TEAVE:

1. *üldised olulised muudatused;*

2. *üldised katkestused ja taasalustamised;*

3. *piirangud, võimalike kallutuste ja ebatäpsuste allikate käsitlemine ning vastuväited;*

4. *teabe esitaja kinnitus esitatud teabe täpsuse kohta.*

V LISA

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte sisu tavakasutajate jaoks

Kliinilise uuringu tulemuste kokkuvõtte tavakasutajate jaoks sisaldab teavet järgmiste elementide kohta:

- 1. kliinilise uuringu tunnusandmed (sealhulgas uuringu nimetus, uuringuplaani number, ELi uuringunumber ja muud tunnusandmed);***
- 2. sponsori nimi ja kontaktandmed;***
- 3. üldine teave kliinilise uuringu kohta (sealhulgas teave uuringu läbiviimine koha ja aja kohta, teave uuringu põhieesmärkide kohta ja uuringu läbiviimise põhjuste selgitus);***
- 4. uuringus osalejate kogum (sealhulgas teave tegelikult uuringus osalenute arvu kohta asjaomases liikmesriigis, liidus ja kolmandates riikides; vanuseline ja sooline jaotus, kaasamise või mittekaasamise kriteeriumid);***

5. *kasutatud uuritavad ravimid;*
6. *kõrvaltoimete kirjeldus ja esinemissagedus;*
7. *kliinilise uuringu üldtulemused;*
8. *kommentaarid kliinilise uuringu tulemuse kohta;*
9. *viide selle kohta, kas on kavas kliinilised järeluuringud;*
10. *viide selle kohta, kust leida lisateavet.*

VI LISA

Uuritava ja täiendava ravimi märgistamine

A. MÜÜGILOATA UURITAVAD RAVIMID

A.1. Üldeeskirjad

1. Sise- ja välispakendile märgitakse järgmine teave:
 - a) peamise kontaktpunkti nimi, aadress ja telefoninumber, et küsida teavet ravimi, kliinilise uuringu ja pimemenetluse erakorralise katkestamise kohta; peamine kontaktpunkt võib olla sponsor, lepinguline uurimisorganisatsioon või uurija (käesolevas lisas edaspidi „peamine kontaktpunkt”);
 - b) *aine nimetus ja tugevus või tõhusus, ning pimemenetlusega kliiniliste uuringute puhul on aine nimetus kirjas koos võrdlusravimi või platseebo nimega nii müügiloata uuritava ravimi pakendil kui võrdlusravimi või platseebo pakendil;*

- c) ravimivorm, manustamisviis, üksikannuste kogus ■ ;
- d) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;
- e) kliinilise uuringu tunnuscode, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;
- f) uuringus osaleja identimisnumber ja/või ravi number ning vajaduse korral visiidi number;
- g) uurija nimi (kui seda ei ole esitatud punktides a või e);
- h) ravimi kasutamiskirje (viide pakendi infolehele või muule selgitavale dokumendile, mis on suunatud uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule);
- i) märged „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märged;
- j) hoiustamistingimused;

- k) kasutusaeg (■ kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse, ning
 - l) märgi „Hoida lastele kättesaamatus kohas”, välja arvatud juhul, kui ravimit kasutatakse uuringus, kus uuringus osaleja ei võta ravimit koju kaasa.
2. Eespool nimetatud teabe selgitamiseks võib lisada sümboleid või piktogramme. Lisada võib täiendavat teavet, hoiatusi või käitlemisjuhendeid.
3. Peamise kontaktpunkti ***aadress*** ja ***telefoninumber*** ei ***ole*** märgistusel ***nõutavad***, kui ravimiuuringus osalejale antakse kõnealuste andmetega infoleht või kaart ja osalejale on selgitatud, et seda tuleb kogu aeg kaasas kanda.

A.2. Esmapakendi piiratud märgistamine

A.2.1. Kokkukuuluv sise- ja välispakend

4. Kui ravim antakse uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule sise- ja välispakendis, mis kuuluvad kokku, ja välispakendil on esitatud punktis A.1 osutatud teave, märgitakse sisepakendile (või sisepakendis olevale pitseeritud doseerimisseadele) järgmine teave:
 - a) peamise kontaktpunkti nimi;

- b) ravimivorm, manustamisviis (ei pea märkima suukaudu manustatava tahke doseeritud ravimi puhul), üksikannuste kogus ja kliinilise uuringu korral, mille puhul märistust ei peideta, ka ravimi nimi/tähis ja tugevus/tõhusus;
- c) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;
- d) kliinilise uuringu tunnuscode, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;
- e) uuringus osaleja identimisnumber ja/või ravi number ning vajaduse korral visiidi number ning
- f) *kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse.*

A.2.2. Väike sisepakend

5. Kui sisepakend on mullpakend või väikepakend (nt ampull), millele ei saa märkida punkti A.1. kohast teavet, **lisatakse välispakend, millele** märgitakse kõnealune teave. Sisepakendile märgitakse:
- a) peamise kontaktpunkti nimi;
 - b) manustamisviis (ei pea märkima suukaudu manustatava tahke doseeritud ravimi puhul) ja avatud kliinilise uuringu korral, mille puhul märistust ei peideta, ka ravimi nimi/tähis ja tugevus/tõhusus;
 - c) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;
 - d) kliinilise uuringu tunnuscode, mis võimaldab tuvastada uuringut, selle teostamiskohta, uurijat ja sponsorit, kui seda ei ole mujal märgitud;
 - e) uuringus osaleja identimisnumber/ravi number ning vajaduse korral visiidi number;

- f) kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev) vormingus „kuu ja aasta”, mis välistaks igasuguse mitmetähenduslikkuse.*

B. MÜÜGILOATA TÄIENDAV RAVIM

6. Sise- ja välispakendile märgitakse järgmine teave:
- a) peamise kontaktpunkti nimi;
 - b) ravimi nimetus, tugevus ja ravimivorm;
 - c) toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ühe doosiühiku kohta;
 - d) partiinumber või kood, mis võimaldab tuvastada sisu ja pakendamisega seonduvat;*
 - e) kliinilise uuringu tunnuscode, mis võimaldab tuvastada kliinilise uuringu teostamiskohta, uurijat ja uuringus osalejat;
 - f) ravimi kasutamishis (viide pakendi infolehele või muule selgitavale dokumendile, mis on suunatud uuringus osalejale või ravimit manustavale isikule);*

- g) *märke „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märke;*
- h) *hoiustamistingimused ning*
- i) *kasutusaeg (kõlblikkusaja lõpp või vajaduse korral uuesti kontrollimise kuupäev).*

C. MÜÜGILOAGA UURITAVATE RAVIMITE TÄIENDAV MÄRGISTAMINE

7. ***Vastavalt artikli 67 lõikele 2 märgitakse*** sise- ja välispakendile järgmine teave:
- a) *peamise kontaktpunkti nimi;*
 - b) *kliinilise uuringu tunnuscode, mis võimaldab tuvastada kliinilise uuringu teostamiskohta, uurijat, **sponsorit** ja uuringus osalejat;*
 - c) *märke „Kasutamiseks ainult kliinilistes uuringutes” või samalaadne märke.*

D. TEABE ASENDAMINE

8. ***Osades A, B ja C nimetatud osateabe, välja arvatud lõikes 9 nimetatud osateabe, võib ravimi märgistusest välja jätta ja teha selle kättesaadavaks muude vahendite kaudu, näiteks kasutades tsentraliseeritud elektroonilist juhuslikustamise süsteemi või tsentraliseeritud teabesüsteemi) tingimusel, et see ei kahjusta uuringus osaleja ohutust ega andmete usaldusväärsust ja stabiilsust. Teabe väljajätmist põhjendatakse uuringuplaanis.***
9. ***Järgmistes punktides osutatud osateavet ei või ravimi märgistusest välja jätta:***
- a) ***lõike 1 punktid b, c, d, f, j ja k;***
 - b) ***lõike 4 punktid b, c, e ja f;***
 - c) ***lõike 5 punktid b, c, e ja f;***
 - d) ***lõike 6 punktid b, d, f, h ja j.***

VII LISA
Vastavustabel

Direktiiv 2001/20/EÜ	Käesolev määrus
Artikli 1 lõige 1	Artikkel 1, artikli 2 lõige 1 ja lõike 2 punktid 1, 2 ja 4
Artikli 1 lõige 2	Artikli 2 lõike 2 punkt 26
Artikkel 1 lõike 3 esimene lõik	-
Artikli 1 lõike 3 teine lõik	Artikli 47 kolmas lõik
Artikli 1 lõige 4	Artikli 47 teine lõik
Artikkel 2	Artikkel 2
Artikli 3 lõige 1	-
Artikli 3 lõige 2	Artiklid 4 ja 28, 29 ja 76
Artikli 3 lõige 3	Artikli 28 lõike 1 punkt f
Artikli 3 lõige 4	Artikli 28 lõike 1 punkt g
Artikkel 4	Artikli 10 lõige 1, artiklid 28, 29 ja 32
Artikkel 5	Artikli 10 lõige 2, artiklid 28, 29 ja 31
Artikkel 6	Artiklid 4–14
Artikkel 7	Artiklid 4–14
Artikkel 8	-
Artikkel 9	Artiklid 4–14

Artikli 10 punkt a	Artiklid 15–24
Artikli 10 punkt b	Artikkel 54
Artikli 10 punkt c	Artiklid 37 ja 38
Artikkel 11	Artikkel 81
Artikkel 12	Artikkel 77
Artikli 13 lõige 1	Artikli 61 lõiked 1–4
Artikli 13 lõige 2	Artikli 61 lõige 2
Artikli 13 lõike 3 esimene lõik	Artikli 62 lõige 1 artikli 63 lõiked 1 ja 3
Artikkel 13 lõike 3 teine lõik	Artikli 63 lõige 1
Artikli 13 lõike 3 kolmas lõik	-
Artikli 13 lõige 4	Artikkel 62
Artikli 13 lõige 5	-
Artikkel 14	Artiklid 66–70
Artikli 15 lõige 1	Artikli 78 lõiked 1, 2 ja 5
Artikli 15 lõige 2	Artikli 78 lõige 6
Artikli 15 lõige 3	-
Artikli 15 lõige 4	-
Artikli 15 lõige 5	Artiklid 57, 58 ja artikli 78 lõige 7
Artikkel 16	Artikkel 41
Artikli 17 lõike 1 punktid a–c	Artikkel 42

Artikli 17 lõike 1 punkt d	-
Artikli 17 lõige 2	Artikkel 43
Artikli 17 lõike 3 punkt a	-
Artikli 17 lõike 3 punkt b	Artikli 44 lõige 1
Artikkel 18	-
Artikli 19 esimese lõigu esimene lause	Artikkel 75
Artikli 19 esimese lõigu teine lause	Artikkel 74
Artikli 19 teine lõik	Artikkel 92
Artikli 19 kolmas lõik	-
Artikkel 20	-
Artikkel 21	Artikkel 88
Artikkel 22	-
Artikkel 23	-
Artikkel 24	-