II

*(Valmistavat säädökset)*

# KOMISSIO

## Muutettu ehdotus Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviksi hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä [1]

(1999/C 161/05)

**(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

*KOM(1999) 193 lopull. — 97/0197(COD)*

*(Komission esittämä EY:n perustamissopimuksen 189 A (2) artiklan nojalla 27 päivänä huhtikuuta 1999)*

[1] EYVL C 306, 8.10.1997, s. 9.

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| **Ehdotus Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviksi hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä** | **Ehdotus Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviksi hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä** |
| EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka | EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka |
| ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 100 a artiklan, | ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 100 a artiklan, |
| ottavat huomioon komission ehdotuksen, | ottavat huomioon komission ehdotuksen [1], |
| ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon, | ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon [2], |
| noudattavat perustamissopimuksen 189 b artiklassa määrättyä menettelyä, | noudattavat perustamissopimuksen 189 b artiklassa määrättyä menettelyä, |
| sekä katsovat, että | sekä katsovat, että |
| neuvoston direktiivissä 65/65/ETY [1] edellytetään, että lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin on liitettävä ilmoitukset ja asiakirjat, jotka koskevat valmisteeseen liittyvien testien ja kliinisten tutkimusten tuloksia; neuvoston direktiivissä 75/318/ETY [2] annetaan asiakirjojen laatimista ja esittämistä koskevat yhdenmukaiset säännöt, | 1) (Ei muutoksia) |
| [1] EYVL L 22, 9.2.1965, s. 1. | [1] EYVL C 306, 8.10.1997, s. 9. |
| [2] EYVL L 147, 9.6.1975, s. 1. | [2] EYVL C 95, 30.3.1998, s. 1. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| ihmiseen kohdistuvien kliinisten tutkimusten suorittamisen hyväksytty perusta on Helsingin julistuksen voimassa oleva versio ja Euroopan neuvoston yleissopimus ihmisoikeuksien ja yksilön ihmisarvon suojaamiseksi biologian ja lääketieteen alalla; tutkimushenkilön suojelun takaavat ennen mahdollisia kliinisiä tutkimuksia suoritettava toksikologisiin kokeisiin perustuva vaarojen arviointi, eettisten komiteoiden toteuttama valvonta, jäsenvaltioiden viranomaiset ja henkilötietojen suojaaminen, | 2) ihmiseen kohdistuvien kliinisten tutkimusten suorittamisen hyväksytty perusta on Helsingin julistuksen voimassa oleva versio ja Euroopan neuvoston yleissopimus ihmisoikeuksien ja yksilön ihmisarvon suojaamiseksi biologian ja lääketieteen alalla; tutkimushenkilön suojelun takaavat ennen mahdollisia kliinisiä tutkimuksia suoritettava toksikologisiin kokeisiin perustuva vaarojen arviointi, eettisten komiteoiden toteuttama valvonta, jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset ja henkilötietojen suojaaminen, |
| | 3) on jäsenvaltioiden tehtävä vahvistaa säännöt sellaisten henkilöiden suojelun takaamiseksi, jotka eivät itse kykene antamaan suostumustaan ja joita ovat esimerkiksi alaikäiset sekä täysi-ikäiset, jotka eivät ole oikeustoimikelpoisia; tällaiset henkilöt eivät kykene vapaasti antamaan suostumustaan kliiniseen tutkimukseen osallistumiseen, minkä vuoksi heidän vanhempiensa, holhoojansa tai laillisen edustajansa on annettava suostumus kirjallisesti, |
| terveyden suojelemiseksi mahdollisimman tehokkaasti tutkimukseen tarkoitettuja voimavaroja ei pidä tuhlata vanhentuneisiin tai toistuviin tutkimuksiin yhteisössä tai kolmansissa maissa; teknisten vaatimusten yhdenmukaistaminen lääkkeiden kehittämiseksi olisi toteutettava asianmukaisilla foorumeilla, mukaan lukien kansainvälinen yhdenmukaistamiskonferenssi, | 4) (Ei muutoksia) |
| | 5) Euroopan lääkearviointiviraston on lääkevalmistekomitean avustamana tehtävä etukäteen tieteellinen arviointi neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 [1] liitteessä olevan A osan soveltamisalaan, johon kuuluvat geeni- ja soluhoitoon tarkoitetut valmisteet, kuuluvista lääkevalmisteista, jotta komissio voisi myöntää niille markkinoille saattamista koskevan luvan; kyseisen arvioinnin aikana mainittu komitea voi vaatia kattavia tietoja niiden kliinisten tutkimusten tuloksista, joiden perusteellla markkinoille saattamista koskevaa lupaa haetaan, ja tästä johtuen myös kyseisten tutkimusten suoritustavasta, ja mainittu komitea voi jopa vaatia markkinoille saattamista koskevan luvan hakijaa suorittamaan kliinisiä lisätutkimuksia; tämän vuoksi on syytä antaa säännöksiä, joiden nojalla mainittu virasto voi vaatia kaikki tiedot tällaisia lääkevalmisteita varten suunnitellun kliinisen tutkimuksen suorittamisesta, |
| useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa ja useissa tutkimuspaikoissa suoritettujen kliinisten monikeskustutkimusten aloittamisen myöhästyminen saattaa johtua siitä, että eettisten komiteoiden lausuntojen saaminen edellyttää useita erilaisia menettelyjä; yhden lausunnon antaminen tällaisten tutkimusten osalta kussakin asianomaisessa jäsenvaltiossa vähentää tutkimusten aloittamisen myöhästymistä vaarantamatta tutkimukseen osallistuvien henkilöiden hyvinvointia ja poistamatta mahdollisuutta hylätä tutkimus tietyissä tutkimuspaikoissa, jos edellytykset eivät ole asianmukaisia, | 6) (Ei muutoksia) |

[1] EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| tiedot kliinisen tutkimuksen aloittamisesta ja lopettamisesta on toimitettava niille jäsenvaltioille, joissa tutkimus suoritetaan, ja jäsenvaltioiden on vaihdettava keskenään asiaan kuuluvia tietoja kliinisistä tutkimuksista, | 7) tiedot kliinisen tutkimuksen sisällöstä, aloittamisesta ja päättämisestä on oltava niiden jäsenvaltioiden käytettävissä, joissa tutkimus suoritetaan, ja kaikilla muilla jäsenvaltioilla on oltava käytettävissään kyseiset tiedot, joita ne tarvitsevat tunnustaessaan vastavuoroisesti vastaavan lääkevalmisteen (vastaavien lääkevalmisteiden) markkinoille saattamista koskevat luvat; tämän vuoksi on syytä perustaa eurooppalainen tietokanta, johon nämä luottamukselliset tiedot kerätään, |
| | 8) kliiniset tutkimukset ovat monimutkaisia hankkeita, jotka kestävät yleensä yli vuoden tai useita vuosia ja joissa on useimmiten mukana lukuisia osallistujia ja useita tutkimuspaikkoja usein eri jäsenvaltioissa; jäsenvaltioiden nykykäytännöt poikkeavat tuntuvasti toisistaan kliinisten tutkimusten aloittamista ja suorittamista koskevien yksityiskohtaisten sääntöjen sekä kliinisille tutkimuksille asetettujen hyvin erilaisten vaatimusten osalta, mikä viivästyttää ja haittaa niiden suorittamista tehokkaasti yhteisön alueella; tämän vuoksi on tarpeen yhdenmukaistaa kyseiset käytännöt niiden yksinkertaistamiseksi ja niiden keston lyhentämiseksi perustamalla selkeä ja avoin menettely ja luomalla suotuisat edellytykset, joiden ansiosta asiasta vastaavat yhteisön viranomaiset voivat tehokkaasti koordinoida kyseisiä kliinisiä tutkimuksia, mikä edistää sisämarkkinoiden toteuttamista, |
| tutkimuslääkkeisiin olisi sovellettava hyviä tuotantotapoja; tutkimuslääkkeiden merkitsemisestä olisi annettava erityissäännökset, | 9) (Ei muutoksia) |
| on välttämätöntä varmistaa hyvän kliinisen tutkimustavan noudattaminen ja tarkistaa tiedot ja asiakirjat sen varmistamiseksi, että ne on asianmukaisesti laadittu, kirjattu ja selostettu, jotta voidaan perustella tutkimushenkilöiden osallistuminen kliinisiin tutkimuksiin; tutkimukseen osallistuvan henkilön on suostuttava siihen, että toimivaltaiset viranomaiset ja asianmukaisesti valtuutetut henkilöt tutkivat heitä koskevia tietoja tarkastuksen yhteydessä sillä edellytyksellä, että tällaisia henkilökohtaisia tietoja käsitellään täysin luottamuksellisesti eivätkä ne ole julkisesti saatavilla, | 10) (Ei muutoksia) |
| tämä direktiivi ei estä soveltamasta yksilöiden suojelusta henkilötietojen käsittelyssä ja näiden tietojen vapaasta liikkuvuudesta 24 päivänä lokakuuta 1995 annettua Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiviä 95/46/EY [1], | 11) (Ei muutoksia) |
| on tarpeen säätää myös kliinisissä tutkimuksissa esiintyvien haittavaikutusten seurannasta, jossa käytetään yhteisön lääkevalvontamenettelyjä, jotta voidaan varmistaa kohtuuttoman vaaran aiheuttavan kliinisen tutkimuksen keskeyttäminen viipymättä, ja | 12) (Ei muutoksia) |

[1] EYVL L 281, 23.11.1995, s. 31.

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| kliinisten tutkimusten suorittaminen on säännöllisesti mukautettava tieteen ja tekniikan kehitykseen mahdollisimman tehokkaan tutkimushenkilöiden suojelun takaamiseksi; tämän vuoksi on otettava käyttöön nopeutettu menettely kliinisten tutkimusten suorittamisen mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen ja varmistettava samalla tiivis yhteistyö komission ja jäsenvaltioiden välillä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevässä pysyvässä komiteassa, | 13) (Ei muutoksia) |
| ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN: | ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN: |
| I LUKU | |
| **Soveltamisala ja määritelmät** | **Soveltamisala** |
| *1 artikla* | *1 artikla* |
| 1. Tätä direktiiviä sovelletaan lääkkeitä, sellaisina kuin ne ovat määriteltyinä direktiivin 65/65/ETY 1 artiklassa, koskeviin ihmiseen kohdistuviin kliinisiin tutkimuksiin, mukaan lukien monikeskustutkimukset, mutta sitä ei sovelleta ei-interventiotutkimuksiin. | 1. Tämän direktiivin tarkoituksena on säätää hyvän kliinisen tutkimustavan soveltamisesta sellaisten ihmiseen kohdistuvien kliinisten tutkimusten suorittamiseen, mukaan luettuina monikeskustutkimukset, joiden tarkoituksena on kehittää lääkkeitä, sellaisina kuin ne ovat määriteltyinä neuvoston direktiivin 65/65/ETY 1 artiklassa. Tämän direktiivin soveltamisalaan eivät kuulu muut kuin interventiotutkimukset. |
| 2. Hyvä kliininen tutkimustapa on kansainvälinen eettinen ja kliininen laatuvaatimus ihmiseen kohdistuvien tutkimusten suunnittelua, suorittamista, kirjaamista ja selostamista varten. Tämän ohjeiston noudattaminen on julkinen vakuutus siitä, että tutkimushenkilön oikeuksia, turvallisuutta ja hyvinvointia suojellaan Helsingin julistukseen (1964) perustuvien periaatteiden mukaisesti ja että kliinisen tutkimuksen tiedot ovat luotettavia. | 2. Hyvä kliininen tutkimustapa muodostuu kansainvälisesti tunnustetuista eettisistä ja kliinisistä laatuvaatimuksista, joita on noudatettava ihmiseen kohdistuvien tutkimusten suunnittelussa, suorittamisessa, kirjaamisessa ja niihin liittyvissä ilmoitusmenettelyissä. Tämän hyvän tutkimustavan noudattaminen on vakuutus siitä, että tutkimushenkilön oikeuksia, turvallisuutta ja hyvinvointia suojellaan tarkistettuun Helsingin julistukseen (1964) perustuvien periaatteiden mukaisesti ja että kliinisten tutkimusten tulokset ovat luotettavia. |
| 3. Hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet ja ohjeisto annetaan jäsenvaltioille osoitetulla direktiivillä direktiivin 75/318/ETY 2 artiklan c kohdan mukaisesti. Komissio julkaisee mainittujen periaatteiden mukaisen yksityiskohtaisen ohjeiston ja tarkistaa sitä tarvittaessa tekniikan ja tieteen kehityksen huomioon ottamiseksi. | 3. (Ei muutoksia) |
| 4. Kaikki kliiniset tutkimukset, mukaan lukien biologista hyötyosuutta ja bioekvivalenssia koskevat tutkimukset, suunnitellaan, suoritetaan ja ilmoitetaan hyvän kliinisen tutkimustavan vaatimusten mukaisesti. | 4. (Ei muutoksia) |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| | **Määritelmät** |
| *2 artikla* | *2 artikla* |
| Tässä direktiivissä tarkoitetaan | Tässä direktiivissä tarkoitetaan |
| ”haittatapahtumalla” lääkettä saaneella potilaalla tai kliinisen tutkimuksen tutkimushenkilöllä ilmeneviä haitallisia tapahtumia, jotka eivät välttämättä johdu lääkkeestä; | 1. ”kliinisellä tutkimuksella” ihmiseen kohdistuvia tutkimuksia, joiden tarkoituksena on osoittaa tai varmistaa tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) kliiniset, farmakologiset ja/tai muut farmakodynaamiset vaikutukset ja/tai osoittaa tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) haittavaikutukset ja/tai tutkia tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä tavoitteena sen turvallisuuden ja/tai tehon varmistaminen; tähän sisältyvät kliiniset tutkimukset, jotka suoritetaan yhdessä tai useammassa tutkimuspaikassa kyseisten kliinisten tutkimusten suoritusajanjakson aikana; |
| ”haittavaikutuksella” kaikkia tutkimuslääkkeen aiheuttamia haitallisia ja tahattomia reaktioita annoksesta riippumatta; | 2. ”kliinisellä monikeskustutkimuksella” yhden tutkimussuunnitelman mukaisesti useissa tutkimuspaikoissa toteutettua kliinistä tutkimusta, jonka näin ollen suorittaa useampi kuin yksi tutkija; tutkimuspaikat voivat sijaita yhdessä jäsenvaltiossa, useissa jäsenvaltioissa ja/tai jäsenvaltioissa ja yhteisön ulkopuolisissa maissa; |
| ”kliinisellä tutkimuksella” ihmiseen kohdistuvia tutkimuksia, joiden tarkoituksena on havaita tai varmistaa tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) kliiniset, farmakologiset ja/tai muut farmakodynaamiset vaikutukset ja/tai tunnistaa tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) haittavaikutukset ja/tai tutkia tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä tavoitteena sen turvallisuuden ja/tai tehon varmistaminen; tähän sisältyvät yhdessä tai useammassa tutkimuspaikassa suoritetut kliiniset tutkimukset, jotka tehdään yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa, mutta siihen eivät sisälly ei-interventiotutkimukset; | 3. ”muulla kuin interventiotutkimuksella” kliinistä tutkimusta, jossa tutkimushenkilöiden valitseminen, lääkkeiden määrääminen, suoritettavat kokeet tai tutkimushenkilöiden lääketieteellinen ja laboratoriokokein toteutettava seuranta ovat osa tavanomaista lääketieteellistä käytäntöä; |
| ”eettisellä komitealla” itsenäistä, terveydenhuoltoalan ammattilaisista ja muista kuin lääketieteen alaa edustavista jäsenistä muodostettua komiteaa, jonka tehtävänä on varmistua tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin suojelemisesta ja vakuuttaa ihmiset tällaisesta suojelusta muun muassa antamalla lausunto tutkimussuunnitelmasta, tutkijan (tutkijoiden) soveltuvuudesta, tutkimuspaikoista ja tutkimushenkilöiden tietoon perustuvan suostumuksen saamiseksi ja osoittamiseksi käytettävistä menetelmistä ja aineistosta; | 4. ”tutkimuslääkkeellä” kliinisessä tutkimuksessa tutkittavaa tai vertailuvalmisteena käytettävää vaikuttavaa ainetta sisältävää lääkettä tai lumetta, mukaan luettuna markkinoille saattamista koskevan luvan saanut valmiste, jos sitä käytetään eri tarkoitukseen tai eri muodossa (lääkemuoto tai pakkaus) kuin luvan saanutta valmistetta, jos sitä käytetään muuta kuin hyväksyttyä indikaatiota varten tai jos sitä käytetään lisätietojen saamiseksi hyväksytystä lääkemuodosta; |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| ”tarkastuksella” toimivaltaisen viranomaisen virallista asiakirjojen, tilojen, pöytäkirjojen, laadunvarmistusjärjestelyjen ja muiden sellaisten seikkojen virallista tarkastusta, joiden toimivaltainen viranomainen katsoo liittyvän kliiniseen tutkimukseen ja jotka voivat sijaita tutkimuspaikassa, toimeksiantajan ja/tai sopimuspuolena toimivan tutkimusorganisaation tiloissa tai muissa toimivaltaisen viranomaisen asianmukaiseksi määrittelemässä laitoksessa; | 5. ”toimeksiantajalla” henkilöä, yritystä, laitosta tai järjestöä, joka vastaa kliinisen tutkimuksen aloittamisesta, johtamisesta ja/tai rahoittamisesta; |
| ”tutkimuslääkkeellä” kliinisessä tutkimuksessa tutkittavaa tai vertailuvalmisteena käytettävää vaikuttavaa ainetta tai lumetta sisältävää lääkettä, mukaan lukien markkinoille saattamista koskevan luvan saanut valmiste, jos sitä käytetään eri tarkoitukseen tai eri muodossa lääkemuoto tai pakkaus) kuin luvan saanutta valmistetta, jos sitä käytetään muussa kuin hyväksytyssä indikaatiossa tai jos sitä käytetään lisätietojen saamiseksi hyväksytystä indikaatiosta; | 6. ”tutkijalla” henkilöä, joka vastaa kliinisen tutkimuksen suorittamisesta tutkimuspaikassa; jos tutkimuksen tietyssä tutkimuspaikassa suorittaa tutkimusryhmä, tutkijalla tarkoitetaan johtajana toimivaa tutkijaa, jota voidaan kutsua päätutkijaksi; |
| ”tutkijalla” henkilöä, joka vastaa kliinisen tutkimuksen suorittamisesta tutkimuspaikassa; jos tutkimusryhmä suorittaa tutkimuksen tutkimuspaikassa, tutkijalla tarkoitetaan ryhmän johtamisesta vastaavaa tutkijaa, jota voidaan kutsua päätutkijaksi; | 7. ”tutkijan esitteellä” yhteenvetoa tutkimuslääkettä (tutkimuslääkkeitä) koskevista kliinisistä ja muista tiedoista, jotka ovat merkityksellisiä tutkittaessa kyseisen lääkkeen (kyseisten lääkkeiden) vaikutuksia ihmisessä; |
| ”tutkijan esitteellä” yhteenvetoa tutkimuslääkettä (tutkimuslääkkeitä) koskevista kliinisistä ja muista kuin kliinisistä tiedoista, jotka ovat merkityksellisiä tutkimuslääkkeen (tutkimuslääkkeiden) ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen kannalta; | 8. ”tutkimussuunnitelmalla” asiakirjaa, jossa esitetään tutkimuksen tavoite (tavoitteet), suunnitelma, menetelmä, tilastolliset näkökohdat ja tutkimuksen organisointi; tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan itse tutkimussuunnitelmaa, sen myöhempiä versioita ja sen muutoksia; |
| ”monikeskustutkimuksella” yhden tutkimussuunnitelman mukaisesti useissa tutkimuspaikoissa toteutettua kliinistä tutkimusta, jonka näin ollen suorittaa useampi kuin yksi tutkija; tutkimuspaikat voivat sijaita yhdessä jäsenvaltiossa, useissa jäsenvaltioissa ja/tai jäsenvaltioissa ja kolmansissa maissa; | 9. ”tutkimushenkilöllä” henkilöä, joka osallistuu kliiniseen tutkimukseen joko siten, että hänelle annetaan tutkimuslääkettä, tai verrokkina, jolle annetaan lumetta tai muuta lääkettä; |
| ”ei-interventiotutkimuksella” kliinistä tutkimusta, jossa tutkimushenkilöiden valitseminen tai lääkkeiden määrääminen tai suoritettavat tutkimukset tai tutkimushenkilöiden lääketieteellinen ja biologinen seuranta on osa tavanomaista lääketieteellistä käytäntöä; | 10. ”tietoisella suostumuksella” sellaista päätöstä osallistua kliiniseen tutkimukseen, jonka tekee vapaaehtoisesti ja kirjallisesti täysi-ikäinen ja vastuuvelvollinen tutkimushenkilö tai tapauksesta riippuen alaikäisten tutkimushenkilöiden tai sellaisten täysi-ikäisten tutkimushenkilöiden puolesta, jotka eivät ole oikeustoimikelpoisia, vanhemmat, holhooja tai laillinen edustaja sen jälkeen, kun kyseisen päätöksen tekijälle on aisanmukaisesti selvitetty kaikki asiaan liittyvät yksityiskohdat; |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| ”tutkimussuunnitelmalla” asiakirjaa, jossa esitetään tutkimuksen tavoite (tavoitteet), suunnitelma, metodologia, tilastolliset menetelmät ja tutkimuksen rakenne; tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan itse tutkimussuunnitelmaa, sen myöhempiä versioita ja sen muutoksia; | 11. ”eettisellä komitealla” riippumatonta terveydenhuoltoalan ammattilaisista ja muista kuin lääketieteen alaa edustavista jäsenistä muodostettua komiteaa, jonka tehtävänä on varmistua tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin suojelemisesta sekä muun muassa antaa lausunto tutkimussuunnitelmasta, tutkijan (tutkijoiden) soveltuvuudesta, laitteista sekä menetelmistä ja aineistosta, joita käytetään tutkimushenkilöiden tietoisen suostumuksen saamiseksi, jotta yleisö voidaan saada vakuuttuneeksi; |
| ”vakavalla haittatapahtumalla tai vakavalla haittavaikutuksella” haittatapahtumaa, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, on hengenvaarallinen, vaatii (välttämättä) sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista tai aiheuttaa jatkuvan tai merkittävän toimintaesteisyyden/haitan tai synnynnäisen anomalian/epämuodostuman; | 12. ”tarkastuksella” toimivaltaisen viranomaisen suorittamaa virallista asiakirjojen, laitteiden, pöytäkirjojen, laadunvarmistusjärjestelyjen ja muiden sellaisten seikkojen virallista tarkastusta, joiden toimivaltainen viranomainen katsoo liittyvän kliiniseen tutkimukseen ja jotka voivat olla sijoitettuna tutkimuspaikassa, toimeksiantajan ja/tai toimeksisaajana toimivan tutkimusorganisaation tiloissa tai muussa laitoksessa, jonka toimivaltainen viranomainen katsoo sellaiseksi, että se on tarkastettava; |
| ”toimeksiantajalla” henkilöä, yhtiötä, laitosta tai järjestöä, joka vastaa kliinisen tutkimuksen aloittamisesta, johtamisesta ja/tai rahoittamisesta; | 13. ”haittatapahtumalla” lääkettä saaneella potilaalla tai kliinisen tutkimuksen tutkimushenkilöllä esiintyviä kliinisiä ilmentymiä, jotka eivät välttämättä johdu lääkkeestä; |
| ”tutkimushenkilöllä” yksilöä, joka osallistuu kliiniseen tutkimukseen joko tutkimuslääkkeen saajana tai verrokkina; | 14. ”haittavaikutuksella” kaikkia tutkimuslääkkeen aiheuttamia haitallisia reaktioita annoksesta riippumatta; |
| ”odottamattomalla haittavaikutuksella” haittavaikutusta, jota ei mainita tutkijan esitteessä tai mahdollisessa valmisteyhteenvedossa. | 15. ”vakavalla haittatapahtumalla tai vakavalla haittavaikutuksella” haittatapahtumaa tai -vaikutusta, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, on hengenvaarallinen, vaatii välttämättä sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista tai aiheuttaa jatkuvan tai merkittävän toimintavajavuuden tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman; |
| | 16. ”odottamattomalla haittavaikutuksella” haittavaikutusta, jota ei mainita tutkijan esitteessä tai valmisteyhteenvedossa, jos on kyse jo luvan saaneesta lääkevalmisteesta. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| II LUKU | |
| **Tutkimushenkilöiden suojelu** | **Tutkimushenkilöiden suojelu** |
| *3 artikla* | *3 artikla* |
| 1. Tämä direktiivi ei estä soveltamasta jäsenvaltioiden antamia tutkimushenkilöiden suojelua koskevia säännöksiä ja määräyksiä. | 1. Tämä direktiivi ei estä soveltamasta jäsenvaltioiden antamia tutkimushenkilöiden suojelua koskevia säännöksiä ja määräyksiä, jos kyseisten säännösten ja määräysten soveltamisala on laajempi kuin tämän direktiivin säännösten soveltamisala ja jos ne ovat tässä direktiivissä vahvistettujen menettelyjen ja määräaikojen mukaisia. |
| 2. Kliininen tutkimus voidaan suorittaa ainoastaan, jos tutkimushenkilölle aiheutuvat vaarat eivät ole kohtuuttomat verrattuna mahdolliseen hyötyyn lääketieteen tutkimukselle. Tutkimushenkilön oikeutta fyysiseen ja henkiseen koskemattomuuteen ja yksityisyyteen on kunnioitettava. | 2. Kliininen tutkimus voidaan suorittaa ainoastaan, jos erityisesti:<br>a) tutkimushenkilölle aiheutuvat vaarat eivät ole kohtuuttomat verrattuna ennakoituun ihmisten terveydelle koituvaan hyötyyn;<br>b) tutkimushenkilön oikeutta fyysiseen ja henkiseen koskemattomuuteen ja yksityisyyteen kunnioitetaan;<br>c) tutkimushenkilö on antanut tietoisen suostumuksensa asianmukaisessa muodossa;<br>d) tutkimushenkilö voi milloin tahansa vetäytyä kliinisestä tutkimuksesta peruuttamalla 2 artiklassa määritellyn tietoisen suostumuksensa ilman, että hänelle aiheutuu tästä kielteisiä seurauksia. |
| 3. Tutkimushenkilöiden lääketieteellisestä hoidosta ja heitä koskevista lääketieteellisistä päätöksistä vastaa lääkäri, jolla on asianmukainen pätevyys, tai tarvittaessa pätevä hammaslääkäri. | 3. (Ei muutoksia) |
| 4. Tutkimushenkilölle on ilmoitettava tutkijaryhmästä riippumaton yhteyshenkilö, jolta hän voi saada lisätietoja. | 4. Toimeksiantajan vastuulla on huolehtia siitä, että tutkimushenkilölle ilmoitetaan tutkijaryhmästä riippumaton yhteyshenkilö, jolta hän voi saada lisätietoja kliinisen tutkimuksen suorittamisesta, kun se voi vaikuttaa häneen henkilökohtaisesti. |
| **Eettisen komitean lausunto** | **Eettisen komitean lausunto** |
| *4 artikla* | *4 artikla* |
| 1. Eettisen komitean tehtävänä ja velvollisuutena on suojella kaikkien tutkimushenkilöiden oikeuksia, turvallisuutta ja hyvinvointia. | 1. Tässä direktiivissä tarkoitettujen kliinisten tutkimusten toteuttamiseksi jäsenvaltioiden on toteutettava toimenpiteet, joita 2 artiklassa määriteltyjen eettisten komiteoiden perustaminen ja toiminta edellyttää. |
| | 2. Eettisen komitean on ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista annettava lausuntonsa tutkimuksista, joista siltä on pyydetty lausuntoa. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| Lausuntoa laatiessaan eettisen komitean on otettava huomioon ainakin tutkimuksen ja tutkimussuunnitelman merkitys, tutkimuksen rakenne, tutkijan soveltuvuus, tukihenkilöstö ja käytettävissä olevat laitokset sekä tutkimushenkilöille, heidän sukulaisilleen, holhoojilleen ja tarvittaessa laillisille edustajilleen suostumusta varten annettavan kirjallisen aineiston riittävyys ja täydellisyys, kliinisestä tutkimuksesta aiheutuvan tutkimushenkilön vamman tai kuoleman korvaaminen/hoito, tutkijan ja toimeksiantajan vakuutus tai vahingonkorvaus ja tutkijoille ja tutkimushenkilöille tutkimukseen osallistumisesta maksettavan palkkion/korvauksen määrä. | 3. Eettisen komietan on laadittava lausuntonsa ottaen huomioon erityisesti seuraavat seikat:<br>a) kliinisen tutkimuksen ja sen suunnittelun tarkoituksenmukaisuus;<br>b) tutkimussuunnitelma;<br>c) tutkijan ja työntekijöiden soveltuvuus;<br>d) käytettävissä olevien laitteiden laadukkuus;<br>e) tutkimushenkilöille, heidän omaisilleen, holhoojilleen ja tarvittaessa laillisille edustajilleen tietoista suostumusta varten annettavan kirjallisen aineiston riittävyys ja täydellisyys;<br>f) kliinisestä tutkimuksesta aiheutuvan tutkimushenkilön vamman tai kuoleman hoito tai korvaaminen;<br>g) tutkijan ja toimeksiantajan hyväksi otetut vastuu- tai korvausvakuutukset;<br>h) tutkijoille ja tutkimushenkilöille tutkimukseen osallistumisesta maksettavan palkkion/korvauksen määrä. |
| 2. Eettisen komitean on annettava lausunto ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista. | (Katso 2 kohta) |
| 3. Eettisen komitean lausunnon saamiseksi on jätettävä hakemus liitteineen. Komitea antaa lausuntonsa hakijalle kirjallisena 30 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta. | 4. Pyytäessään eettisen komitean lausuntoa toimeksiantajan on liitettävä lausuntopyyntöön yksityiskohtaiset tiedot suunnitellusta kliinisestä tutkimuksesta. Eettisen komitean on annettava perusteltu lausunto toimeksiantajalle ja asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 30 päivän kuluessa lausuntopyynnön virallisesta jättämisestä. |
| 4. Mainitun ajanjakson aikana eettinen komitea voi lähettää yhden pyynnön lisätietojen saamiseksi. Tällöin mainittua ajanjaksoa jatketaan 30 päivällä. | 5. Lausuntopyynnön tarkastelun aikana eettinen komitea voi toimittaa yhden pyynnön saadakseen lisätietoja toimeksiantajan jo toimittamien tietojen lisäksi. Tällöin eettisellä komitealla on käytettävissään kyseisten lisätietojen vastaanottamisesta alkaen 30 lisäpäivää, joiden kuluessa sen on annettava lopullinen lausuntonsa suunnitellusta kliinisestä tutkimuksesta. |
| *5 artikla* | *5 artikla* |
| 1. Jäsenvaltioiden on perustettava menettely, jonka mukaisesti kussakin jäsenvaltiossa annetaan ainoastaan yksi eettisen komitean lausunto. Kun on kyse useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa suoritettavista monikeskustutkimuksista, kullekin jäsenvaltiolle annetaan ainoastaan yksi lausunto tässä menettelyssä. | 1. Kun on kyse yhden jäsenvaltion alueella suoritettavasta monikeskustutkimuksesta, jäsenvaltioiden on perustettava menettely, jonka mukaisesti kyseistä jäsenvaltiota varten annetaan yksi ainoa eettisen komitean lausunto. Kun on kyse useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa suoritettavasta monikeskustutkimuksesta, eettisen komitean on annettava yksi lausunto kutakin kliiniseen tutkimukseen osallistuvaa jäsenvaltiota kohti. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| 2. Jäsenvaltiot voivat lisäksi toimittaa kunkin tutkimuspaikan eettisen komitean antaman lausunnon mainitun paikan tilojen ja toiminnan soveltuvuudesta ehdotettuun kliiniseen tutkimukseen. Viidentoista päivän kuluessa 1 kohdassa mainitun lausunnon saamisesta tutkimuspaikan eettinen komitea antaa lausunnon, jossa se joko hyväksyy tai hylkää tutkimuksen suorittamisen mainitussa tutkimuspaikassa. | 2. Monikeskustutkimusten osalta jäsenvaltiot voivat säätää, että monikeskustutkimukseen osallistuviin tutkimuspaikkoihin kuuluvan tietyn tutkimuspaikan eettinen komitea antaa lausunnon, joka koskee ainoastaan kyseisen tutkimuspaikan laitteita ja mahdollisuuksia suorittaa kyseinen tutkimus. Kyseisen tutkimuspaikan eettisen komitean on 15 päivän kuluessa edellä 1 kohdassa tarkoitetun lausunnon vastaanottamisesta annettava oma asianmukaisesti perusteltu lausuntonsa: jos lausunto on kielteinen, kliinistä tutkimusta ei voida suorittaa kyseisessä tutkimuspaikassa, sanotun kuitenkaan vaikuttamatta muissa kyseiseen tutkimukseen osallistuvissa tutkimuspaikoissa vallitsevaan tilanteeseen tai edellä 1 kohdassa tarkoitettuun lausuntoon. |
| *6 artikla* | *6 artikla* |
| Kuultuaan jäsenvaltioita ja osapuolia, joita asia koskee, komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet hakemuksen muodosta ja eettisen komitean lausuntoa koskevaan hakemukseen liitettävistä asiakirjoista sekä henkilötietojen asianmukaisesta suojelemisesta erityisesti tutkimushenkilöille annettavien tietojen osalta. | (Ei muutoksia) |
| III LUKU | |
| **Kliinisen tutkimuksen aloittaminen** | **Kliinisen tutkimuksen aloittaminen** |
| *7 artikla* | *7 artikla* |
| | Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että kliininen tutkimus aloitetaan seuraavassa esitetyn menettelyn mukaisesti. |
| 1. Ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista toimeksiantajan on jätettävä hakemus niille jäsenvaltioille, joissa tutkimus tehdään. | 1. Ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista toimeksiantajan on toimitettava sen jäsenvaltion (niiden jäsenvaltioiden) toimivaltaisille viranomaisille, jo(i)ssa se suunnittelee suorittavansa kliinisen tutkimuksen, asiaa koskeva ilmoitus samaan aikaan 4 artiklan 4 kohdassa tarkoitetun lausuntopyynnön kanssa. |
| 2. Jäsenvaltioiden on annettava toimeksiantajille lupa aloittaa kliininen tutkimus, kun eettinen komitea on antanut puoltavan lausunnon. Jäsenvaltiot voivat kuitenkin päättää, että tiettyihin kliinisiin tutkimuksiin sovelletaan 3 kohdan säännöksiä. | 2. Toimeksiantaja voi aloittaa kliinisen tutkimuksen vasta sen jälkeen, kun eettinen komitea on antanut puoltavan lausunnon, ja sillä edellytyksellä, että asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset eivät ole esittäneet toimeksiantajalle perusteltuja huomautuksia 30 päivän kuluessa edellä 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen vastaanottamisesta. |
| 3. Jos kliininen tutkimus ei kuulu 2 kohdan soveltamisalaan, jäsenvaltioiden on annettava toimeksiantajalle lupa aloittaa kliininen tutkimus 30 päivän kuluttua aisanmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta, ellei hakemuksen hylkäämiselle ole ilmoitettu johdonmukaisia perusteluja määräajan kuluessa. | |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| Toimeksiantaja voi 30 päivän kuluessa mainittujen hylkäämisen perustelujen vastaanottamisesta muuttaa ainoastaan kerran hakemusta ilmoituksessa mainittujen perustelujen huomioon ottamiseksi. Jos toimeksiantaja ei muuta hakemustaan säädetyllä tavalla, hakemus katsotaan hylätyksi. | Jos asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset esittävät perusteltuja huomautuksia, toimeksiantaja voi 30 päivän kuluessa niiden vastaanottamisesta muuttaa ainoastaan kerran tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen sisältöä sille esitettyjen huomautusten huomioon ottamiseksi. Jos toimeksiantaja ei muuta ilmoitustaan, se katsotaan hylätyksi eikä kliinistä tutkimusta voida aloittaa. |
| | 3. Kun on kyse asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevassa A osassa määriteltyjen lääkkeiden ominaisuuksia vastaavien tutkimuslääkkeiden ja erityisesti geenihoitoon tarkoitettujen valmisteiden ja soluhoitoon tarkoitettujen valmisteiden kliinisistä tutkimuksista, Euroopan lääkearviointivirastolle on toimitettava jäljennös tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetusta ilmoituksesta tai tämän artiklan 2 kohdan säännösten nojalla muutetusta ilmoituksesta.<br><br>Kun on kyse asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevassa B osassa määriteltyjen lääkkeiden ominaisuuksia vastaavien tutkimuslääkkeiden kliinisistä tutkimuksista, toimeksiantaja voi vapaasti valita, toimittaako se Euroopan lääkearviointivirastolle tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen tai tämän artiklan 2 kohdan säännösten nojalla muutetun ilmoituksen. |
| | 4. Kirjallinen ennakkolupa vaaditaan joka tapauksessa ennen kuin aloitetaan asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevassa A osassa tarkoitettujen lääkkeiden kliiniset tutkimukset ja sellaisten lääkkeiden kliiniset tutkimukset, joilla on direktiivin 75/318/ETY 2 c artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti annettavassa direktiivissä määriteltäviä erityisomaisuuksia.<br><br>Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on myönnettävä kyseinen aloittamislupa 60 päivän kuluessa tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen vastaanottamisesta ja sen jälkeen, kun eettinen komitea on antanut puoltavan lausunnon, sanotun kuitenkaan rajoittamatta menettelyä, jota sovelletaan, jos esitetään tämän artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja perusteita hylkäämiselle.<br><br>Mainittu lupa aloittaa kliininen tutkimus toimitetaan toimeksiantajalle. Euroopan lääkearviointivirastolle ja eettiselle komitealle on ilmoitettava kyseisen luvan myöntämisestä. |
| 4. Tutkimussuunnitelman muutoksista on ilmoitettava jäsenvaltioille. Mainitut muutokset katsotaan hyväksytyiksi, ellei toimivaltainen viranomainen esitä perusteita niiden hylkäämiselle 30 päivän kuluessa.<br><br>Jos hylkäämisperusteita esitetään, aloitetaan 3 kohdassa tarkoitettu menettely. | (Katso uuden 8 artiklan 1 kohta) |
| 5. Jollei 4 kohdasta muuta johdu, toimeksiantaja voi toteuttaa väliaikaisia kiireellisiä turvatoimenpiteitä tutkimushenkilöihin kohdistuvan välittömän vaaran poistamiseksi. | (Katso uuden 8 artiklan 2 kohta) |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| 6. Toimeksiantajan on ilmoitettava 90 päivän kuluessa kliinisen tutkimuksen lopettamisesta jäsenvaltioille, että tutkimus on lopetettu. Määräaikaa lyhennetään 15 päivään, jos tutkimus lopetetaan aiottua aikaisemmin. | (Katso uuden 8 artiklan 3 kohta) |
| 7. Kuultuaan jäsenvaltioita komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet hakemusten muodosta ja sisällöstä sekä tutkimuslääkkeen laatuun ja valmistukseen, toksikologisiin ja farmakologisiin tutkimuksiin, tutkimussuunnitelmaan ja tutkimuslääkettä koskeviin kliinisiin tietoihin, mukaan lukien tutkijan esite, liittyvistä toimitettavista asiakirjoista sekä kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoituksen sisällöstä. | 5. Kuultuaan jäsenvaltioita komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet tämän artiklan 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen muodosta ja sisällöstä sekä tutkimuslääkkeen laatuun ja valmistukseen, toksikologisiin ja farmakologisiin tutkimuksiin, tutkimussuunnitelmaan ja tutkimuslääkettä koskeviin kliinisiin tietoihin, mukaan luettuna tutkijan esite, liittyvistä asiakirjoista, jotka on toimitettava ilmoituksen tueksi, sekä kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoituksen sisällöstä. |
| | **Kliinisen tutkimuksen suorittaminen** |
| | *8 artikla* |
| | (uusi) |
| | Kliinisen tutkimuksen suorittamista voidaan muuttaa seuraavien yksityiskohtaisten sääntöjen mukaisesti. |
| | 1. Kliinisen tutkimuksen aloittamisen jälkeen toimeksiantaja voi tehdä tutkimussuunnitelmaan merkittäviä muutoksia, joilla on vaikutusta tutkimushenkilöiden turvallisuuteen ja joilla muutetaan tieteellisiä arviointiperusteita, tutkimushenkilöiden valinta- ja poissulkemisperusteita, tutkimushenkilöiden lukumäärää, hoidon kestoa, tutkimuslääkkeiden annoksia sekä tutkimushenkilöiden seurantaa varten tehtäviä kliinisiä ja laboratoriokokeita. Tällöin toimeksiantajan on ilmoitettava kyseisten muutosten perusteet ja sisältö asianomaisen jäsenvaltion (asianomaisten jäsenvaltioiden) toimivaltaisille viranomaisille sekä ilmoitettava niistä eettiselle komitealle (eettisille komiteoille) ja Euroopan lääkearviointivirastolle, kun kyseinen kliininen tutkimus täyttää 7 artiklan 4 kohdan ensimmäisen alakohdan vaatimukset.<br><br>Edellä 4 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen seikkojen perusteella ja 5 artiklan vaatimuksia noudattaen eettinen komitea antaa lausunnon ehdotetuista muutoksista 30 päivän kuluessa lausunnon pyytämisestä. Jos kyseinen lausunto ei ole puoltava, toimeksiantaja ei voi tehdä muutoksia tutkimussuunitelmaan.<br><br>Jos eettisen komitean lausunto on puoltava ja jos jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset eivät 30 päivän kuluessa mainittujen merkittävien muutosten ilmoittamisesta ole esittäneet perusteltuja huomautuksia kyseisistä muutoksista, toimeksiantajan on jatkettava kliinistä tutkimusta muutetun tutkimussuunnitelman mukaisesti. Jos jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset esittävät perusteltuja huomautuksia kyseisistä muutoksista, toimeksiantajan on joko otettava ne huomioon ja mukautettava tutkimussuunnitelmaan ehdotettuja muutoksia ehdotetulla tavalla tai peruutettava ehdottamansa muutokset. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
| --- | --- |
| | Kun on kyse kliinisistä tutkimuksista, jotka edellyttävät 7 artiklan 4 kohdassa tarkoitettua kirjallista ennakkolupaa, toimeksiantaja ei voi jatkaa kliinistä tutkimusta muutetun tutkimussuunnitelman mukaisesti, ellei eettinen komitea ole antanut puoltavaa lausuntoa ja elleivät jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset ole myöntäneet uutta lupaa, jossa kyseiset muutokset on otettu huomioon. |
| | 2. Toimeksiantajan on olosuhteiden mukaan ja erityisesti odottamattomien haittavaikutusten tai -tapahtumien ilmetessä toteutettava viipymättä tarvittavat turvatoimenpiteet kliinisen tutkimuksen tutkimushenkilöiden suojelemiseksi välittömältä vaaralta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta edellä olevan 1 kohdan säännösten soveltamista. Toimeksiantajan on ilmoitettava kyseisistä toimenpiteistä toimivaltaisille viranomaisille ja eettiselle komitealle. |
| | 3. Toimeksiantajan on 90 päivän kuluessa kliinisen tutkimuksen päättymisestä ilmoitettava asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja eettiselle komitealle, että kliininen tutkimus on päättynyt. Jos kliininen tutkimus on lopetettava ennenaikaisesti, kyseinen määräaika supistetaan 15 päivään ja kliinisen tutkimuksen ennenaikainen päättäminen on perusteltava selkeästi. |
| **Tietojen vaihto** | **Tietojen vaihto** |
| *8 artikla* | *9 artikla*<br>(entinen 8 artikla) |
| 1. Jäsenvaltioiden, jonka alueella tutkimus tehdään, on tallennettava alkuperäisen hakemuksen tiedot, niihin mahdollisesti tehdyt muutokset ja kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoitus tietokantaan, johon ainoastaan jäsenvaltioilla, Euroopan lääkearviointivirastolla ja komissiolla on pääsy. | 1. Jäsenvaltioiden, joiden alueella kliininen tutkimus tehdään, on tallennettava 7 artiklan 1 kohdassa tarkoitetusta ilmoituksesta otetut tiedot, kyseiseen ilmoitukseen 7 artiklan 2 kohdan säännösten mukaisesti tehdyt mahdolliset muutokset, tutkimussuunnitelmaan 8 artiklan 1 kohdan mukaisesti tehdyt mahdolliset muutokset, eettisen komitean puoltava lausunto ja kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoitus eurooppalaiseen tietokantaan, jota voivat käyttää ainoastaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset, Euroopan lääkearviointivirasto ja komissio. |
| 2. Toimivaltaisen viranomaisen, jolle on tehty ilmoitus tutkimuksesta, on jäsenvaltion tai komission pyynnöstä toimitettava kaikki kliinistä tutkimusta koskevat lisätiedot. | 2. Toimivaltaisen viranomaisen, jolle on toimitettu 7 artiklan 1 kohdassa tarkoitettu ilmoitus, on jäsenvaltion, Euroopan lääkearviointiviraston tai komission pyynnöstä toimitettava kaikki kyseessä olevaa kliinistä tutkimusta koskevat lisätiedot, joita ei vielä ole tallennettu koko yhteisöä koskevaan tietokantaan. |
| 3. Jos monikeskustutkimus tehdään useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa ja jäsenvaltioiden välillä on eroja, komissio voi pyytää asianomaisia jäsenvaltioita esittämään tällaisten erojen syyt, joita kaikki jäsenvaltiot voivat tutkia. | 3. Jos kliiniseen monikeskustutkimukseen osallistuu useampi kuin yksi jäsenvaltio ja jäsenvaltioiden välillä on eroja kliinisen tutkimuksen aloittamis- tai toteuttamisedellytyksissä, komissio voi pyytää asianomaisia jäsenvaltioita esittämään tällaisten erojen syyt, joita kaikki jäsenvaltiot voivat tutkia koordinointikokouksissa, jotka komissio järjestää Euroopan lääkearviointiviraston avustamana. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| 4. Kuultuaan jäsenvaltioita komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet mainittuun tietokantaan sisällytettävistä tiedoista ja menetelmistä mainittujen tietojen lähettämisestä sähköisesti. | 4. Kuultuaan jäsenvaltioita komissio laatii yksityiskohtaiset ohjeet tiedoista, jotka sisällytetään kyseiseen eurooppalaiseen tietokantaan, jonka toiminnasta se huolehtii Euroopan lääkearviointiviraston avustamana, sekä menetelmistä mainittujen tietojen lähettämiseksi sähköisesti. Kyseiset yksityiskohtaiset ohjeet laaditaan siten, että tietojen luottamuksellisuus otetaan kaikilta osin huomioon. |
| | **Rikkomiset** |
| *9 artikla* | *10 artikla* (entinen 9 artikla) |
| 1. Jos hakemuksen edellytykset eivät enää täyty tai asiasta saadaan uutta tietoa, joka antaa aihetta turvallisuutta tai tieteellisiä seikkoja koskeviin epäilyihin, jäsenvaltio voi keskeyttää tai kieltää tutkimuksen. Sen on ilmoitettava tästä viipymättä muille jäsenvaltioille ja komissiolle. | 1. Jos jäsenvaltiolla on perusteltuja syitä katsoa, että 7 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun ilmoituksen edelltytykset eivät enää täyty tai jos sillä on tietoa, joka antaa aihetta epäillä kliinisen tutkimuksen turvallisuutta tai tieteellisiä seikkoja, jäsenvaltio voi keskeyttää tai kieltää kyseessä olevan kliinisen tutkimuksen, ja sen on ilmoitettava tästä toimeksiantajalle. |
| Jäsenvaltion on ilmoitettava muille jäsenvaltioille ja komissiolle tekemistään päätöksistä ja mainittujen päätösten perusteluista. | Tällöin asianomaisen jäsenvaltion on välittömästi ilmoitettava muille jäsenvaltioille, asianomaiselle eettiselle komitealle, Euroopan lääkearviointivirastolle ja komissiolle keskeyttämis- tai kieltämispäätöksestään sekä sen perusteluista. |
| 2. Jos jäsenvaltio katsoo, että toimeksiantaja tai tutkija ei enää täytä säädettyjä edellytyksiä, sen on ilmoitettava tästä viipymättä muille jäsenvaltioille ja komissiolle ja mainittava ilmoituksessa yksityiskohtaiset perustelut ja menettelytapa. | 2. Jos jäsenvaltiolla on perusteltuja syitä katsoa, että toimeksiantaja tai tutkija ei enää täytä säädettyjä edellytyksiä, sen on ilmoitettava tästä viipymättä toimeksiantajalle tai tutkijalle ja esitettävä tälle toimintasuunnitelma, jonka toteuttamisen se katsoo tarpeelliseksi tilanteen korjaamiseksi. Jäsenvaltion on ilmoitettava kyseisestä suunnitelmasta välittömästi eettiselle komitealle, muille jäsenvaltioille ja komissiolle. |
| Jäsenvaltion on ilmoitettava viipymättä komissiolle rikkomismenettelyn aloittamisesta. | 3. Jos jäsenvaltio joutuu käynnistämään hallinnollisen tai oikeudellisen menettelyn toimeksiantajaa tai tutkijaa vastaan siksi, että kliinisen tutkimuksen suorittamista koskevia säännöksiä on rikottu, sen on ilmoitettava tästä välittömästi muille jäsenvaltioille, komissiolle ja tarvittaessa Euroopan lääkearviointivirastolle. |
| IV LUKU | |
| **Tutkimuslääkkeiden valmistus, tuonti ja merkitseminen** | **Tutkimuslääkkeiden valmistus ja tuonti** |
| *10 artikla* | *11 artikla* (entinen 10 artikla) |
| 1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että tutkimuslääkkeiden valmistukselle ja tuonnille on saatu neuvoston direktiivin 75/319/ETY [1] 16 artiklassa tarkoitettu lupa. | 1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että Euroopan yhteisössä suoritettavassa kliinisessä tutkimuksessa käytettävien tutkimuslääkkeiden valmistus joko jäsenvaltion tai yhteisön ulkopuolisen maan alueella täyttää ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/356/ETY [1] sekä siihen liittyvien säännösten ja määräysten vaatimukset. |

[1] EYVL L 147, 9.6.1975, s. 13.

[1] EYVL L 193, 17.7.1991, s. 30.

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| 2. Tutkimuslääkkeisiin sovelletaan direktiivin 75/319/ETY IV ja V luvun säännöksiä | 2. Jäsenvaltioiden on myönnettävä lupa yhteisön ulkopuolisista maista tuotaville tutkimuslääkkeille ja sallittava niiden liikkkua vapaasti yhteisön alueella, jos jäljempänä 3 kohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voi varmentaa, että laadunvalvonta ja vastaavan erän hyväksyntä on toteutettu edellä olevan 1 kohdan säännösten mukaisesti. |
| 3. Henkilö, joka hoitaa direktiivin 75/319/ETY 21 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tutkimuslääkkeiden osalta jäsenvaltiossa tämän direktiivin tullessa voimaan mainitussa jäsenvaltiossa, mutta joka ei täytä direktiivin 75/319/ETY 23 ja 24 artiklan säännöksiä, voi jatkaa mainittujen tehtävien hoitamista tutkimuslääkkeiden valmistamiseksi mainitussa jäsenvaltiossa. | 3. Henkilö, joka hoitaa neuvoston direktiivin 75/319/ETY 21 artiklassa tarkoitetun pätevyysvaatimuksen täyttävän henkilön tehtäviä tutkimuslääkkeiden osalta tämän direktiivin tullessa voimaan jäsenvaltiossa, johon hän on sijoittautunut, mutta joka ei täytä direktiivin 75/319/ETY 23 ja 24 artiklassa asetettuja ehtoja, on kelpoinen jatkamaan kyseisten tehtävien hoitamista tutkimuslääkkeiden valmistamiseksi kyseisessä jäsenvaltiossa. |
| | **Merkinnät** |
| *11 artikla* | *12 artikla*<br>(entinen 11 artikla) |
| Komissio julkaisee direktiivin 75/319/ETY 19 artiklan a alakohdan mukaisesti annettavassa tutkimuslääkeiden hyvää tuotantotapaa koskevassa ohjeistossa vähimmäistiedot, jotka on mainittava tutkimuslääkkeen ulkopakkauksessa tai ulkopakkauksen puuttuessa lääkkeen päällyksessä ainakin kansallisella kielellä (kansallisilla kielillä). | (Ei muutoksia) |
| V LUKU | |
| **Hyvän kliinisen tutkimustavan noudattaminen** | **Hyvän kliinisen tutkimustavan noudattaminen** |
| *12 artikla* | *13 artikla*<br>(entinen 12 artikla) |
| 1. Yhteisö varmistaa hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisen jäsenvaltioiden nimeämien yhteisön tarkastajien tekemillä tarkastuksilla aiheellisissa paikoissa, mukaan lukien tutkimuspaikka ja valmistuspaikka, joissa tarkastetaan tutkimuksessa käytettävät laboratoriot ja/tai toimeksiantajan tilat. | 1. Hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien säännösten noudattamisen tarkistamiseksi jäsenvaltioiden on nimettävä tätä tarkoitusta varten tarkastajat, joiden tehtävänä on tarkastaa kliinisen tutkimuksen suorittamiseen liittyvät paikat ja erityisesti kliinisen tutkimuksen suorituspaikka (suorituspaikat), tutkimuslääkkeen valmistuspaikka, kliinisen tutkimuksen analyyseihin käytettävät laboratoriot ja/tai toimeksiantajan tilat, jos kyseiset analyysit toteutetaan niissä.<br><br>Tarkastukset suorittaa jäsenvaltio, jonka on ilmoitettava tästä Euroopan lääkearviointivirastolle; tarkastukset suoritetaan yhteisön puolesta, ja kaikkien muiden jäsenvaltioiden on tunnustettava niiden tulokset. Tarkastusten koordinoinnista huolehtii Euroopan lääkearviointivirasto. |
| 2. Tarkastuksen jälkeen laaditaan tarkastuskertomus, joka toimitetaan pyynnöstä toimeksiantajalle, muille jäsenvaltioille tai Euroopan lääkearviointivirastolle. | 2. Tarkastuksen jälkeen laaditaan tarkastuskertomus, joka toimitetaan toimeksiantajalle. Kertomuksesta on toimitettava jäljennös Euroopan lääkearviointivirastolle. Kertomus voidaan toimittaa perustellusta pyynnöstä tutkijalle, eettiselle komitealle, muille jäsenvaltioille ja komissiolle. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| 3. Jos jäsenvaltioiden välillä on eroja tämän direktiivin säännösten noudattamisessa, komissio voi vaatia uutta tarkastusta. Mainittujen tarkastusten yhteensovittamisesta vastaa Euroopan lääkearviointivirasto. | 3. Komissio voi Euroopan lääkearviointiviraston pyynnöstä vaatia uutta tarkastusta, jos direktiivin säännösten noudattamisen tarkistaminen paljastaa eroja jäsenvaltioiden välillä. |
| 4. Komissio voi saatuaan jäsenvaltiolta perustellun pyynnön tai omasta aloitteestaan vaatia tarkastuksen tekemistä tutkimuspaikassa ja/tai toimeksiantajan tiloissa ja/tai kolmanteen maahan sijoittautuneen valmistajan tiloissa, jollei yhteisön ja kolmansien maiden välillä sovituista järjestelyistä muuta johdu. Yhteisön aisanmukaiset pätevät tarkastajat suorittavat tarkastuksen. | 4. (Ei muutoksia) |
| 5. Kuultuaan jäsenvaltioita, Euroopan lääkearviointivirastoa ja osapuolia, joita asia koskee, komissio laatii yksityiskohtaisen ohjeiston asiakirjoista, arkistoinnista, tarkastajien asianmukaisesta pätevyydestä ja tarkastusmenettelyistä tämän direktiivin säännösten noudattamisen osoittamiseksi. | 5. Kuultuaan jäsenvaltioita, Euroopan lääkearviointivirastoa ja osapuolia, joita asia koskee, komissio laatii yksityiskohtaisen ohjeiston kliiniseen tutkimukseen liittyvistä asiakirjoista, jotka muodostavat tutkimuksen pysyvän asiakirja-aineiston, sekä arkistoinnista, tarkastajilta vaadittavasta pätevyydestä ja tarkastusmenettelyistä, joilla tarkistetaan, noudatetaanko kliinisessä tutkimuksessa tämän direktiivin säännöksiä ja sen soveltamiseksi vahvistettuja säännöksiä ja määräyksiä. |
| VI LUKU | |
| **Kliinistä turvallisuutta koskevat ilmoitukset** | **Haittatapahtumista ilmoittaminen** |
| *13 artikla* | *14 artikla* (entinen 13 artikla) |
| 1. Tutkijan on ilmoitettava viipymättä toimeksiantajalle kaikki vakavat haittatapahtumat, lukuun ottamatta vakavia haittatapahtumia, joita ei tutkimussuunnitelman tai tutkijan esitteen mukaisesti ole tarpeen ilmoittaa välittömästi. Välittömän ilmoituksen jälkeen annetaan yksityiskohtainen kirjallinen ilmoitus. Välittömässä ja myöhemmin annettavassa ilmoituksessa nimetään tutkimushenkilöt heille annetuilla yksilöllisillä koodinumeroilla. | 1. (Ei muutoksia) |
| 2. Tutkimussuunnitelmassa turvallisuusarvioinnin kannalta merkityksellisiksi määritellyt haittatapahtumat ja/tai poikkeavat laboratoriotulokset ilmoitetaan eettiselle komitealle ja toimeksiantajalle ilmoittamista koskevien vaatimusten mukaisesti ja tutkimussuunnitelmassa määritellyn määräajan kuluessa. | 2. (Ei muutoksia) |
| 3. Ilmoitettujen kuolemantapausten osalta tutkijan on toimitettava toimeksiantajalle ja eettiselle komitealle kaikki pyydetyt lisätiedot. | 3. (Ei muutoksia) |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| | 4. Toimeksiantajan on pidettävä yksityiskohtaista luetteloa kaikista tutkijan (tutkijoiden) sille ilmoittamista epäillyistä haittatapahtumista. Kyseinen luettelo on toimitettava jäsenvaltioille, joiden alueella kliinistä tutkimusta suoritetaan. |
| | **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**<br>*15 artikla*<br>(entinen 13 artiklan 4, 6 ja 7 kohta) |
| 4. Toimeksiantajan on varmistettava, että kaikki aiheelliset tiedot kuolemaan johtaneista tai hengenvaarallisista odottamattomista haittavaikutuksista kirjataan ja ilmoitetaan mahdollisimman nopeasti sille jäsenvaltiolle, jonka alueella vaikutus ilmeni ja joka tapauksessa viimeistään seitsemän päivän kuluessa toimeksiantajan saatua ensimmäisen kerran tiedon tällaisesta tapauksesta. Kaikki muut vakavat haittavaikutukset, jotka eivät ole kuolemaan johtavia tai hengenvaarallisia, on ilmoitettava mahdollisimman nopeasti ja viimeistään 15 päivän kuluessa. Toimeksiantajan on ilmoitettava näistä myös kaikille tutkijoille. | 1. Toimeksiantajan on varmistettava, että kaikki aiheelliset tiedot tutkimushenkilön kuolemaan johtaneista tai hänelle hengenvaarallisista odottamattomista ja vakavista haittavaikutuksista kirjataan ja ilmoitetaan sille jäsenvaltiolle, jonka alueella vaikutus ilmeni, mahdollisimman nopeasti ja joka tapauksessa viimeistään seitsemän päivän kuluessa toimeksiantajan saatua ensimmäisen kerran tiedon tällaisesta tapauksesta.<br><br>Toimeksiantajan on ilmoitettava kaikki muut odottamattomat ja vakavat haittavaikutukset, jotka eivät ole johtaneet tutkimushenkilön kuolemaan tai olleet hänelle hengenvaarallisia, mahdollisimman nopeasti ja viimeistään 15 päivän kuluessa sille jäsenvaltiolle, jonka alueella vaikutus ilmeni, ja eettiselle komitealle.<br><br>Toimeksiantajan on ilmoitettava lääkkeen odottamattomista ja vakavista haittavaikutuksista myös kaikille muille tutkijoille. |
| 5. Lisäksi toimeksiantaja pitää yksityiskohtaista luetteloa kaikista epäillyistä haittatapahtumista, jotka tutkija(t) sille ilmoittaa (ilmoittavat). Luettelo on toimitettava niille jäsenvaltioille, joiden alueella kliinistä tutkimusta tehdään. | (Katso uuden 14 artiklan 4 kohta) |
| 6. Toimeksiantajan on toimitettava vähintään kerran vuodessa kliinisen tutkimuksen aikana jäsenvaltioille, joiden alueella tutkimus suoritetaan, luettelo kaikista koko tutkimuksen aikana ilmenneistä epäillyistä vakavista haittavaikutuksista ja yhteenvetokertomus tutkimushenkilöiden turvallisuudesta. | 2. Toimeksiantajan on toimitettava kerran vuodessa koko kliinisen tutkimuksen ajan aikana jäsenvaltioille, joiden alueella kliininen tutkimus suoritetaan, luettelo kaikista koko kyseisenä aikana ilmenneistä epäillyistä odottamattomista ja vakavista haittavaikutuksista sekä yhteenvetokertomus tutkimushenkilöiden turvallisuudesta. |
| 7. Jokaisen jäsenvaltion on varmistettava, että kaikki niiden alueella ilmenevät tutkimuslääkkeen aiheuttamat epäillyt, vakavat, odottamattomat haittavaikutukset, jotka niille ilmoitetaan, kirjataan ja ilmoitetaan viipymättä Euroopan lääkearviointivirastolle viimeistään 15 päivän kuluttua jäsenvaltion saatua niistä ilmoituksen.<br><br>Euroopan lääkearviointivirasto ilmoittaa asiasta muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. | 3. Jokaisen jäsenvaltion on varmistettava, että kaikki edellä 2 kohdassa tarkoitetut epäillyt odottamattomat ja vakavat haittavaikutukset kirjataan ja annetaan sille välittömästi tiedoksi 15 päivän kuluessa niiden ilmenemisestä kyseisen jäsenvaltion alueella ja ilmoitetaan tämän jälkeen Euroopan lääkearviointivirastolle, joka ilmoittaa niistä viipymättä muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille. |

| ALKUPERÄINEN TEKSTI | MUUTETTU TEKSTI |
|---|---|
| | *16 artikla*<br>(entinen 13 artiklan 8 kohta) |
| 8. Kuultuaan Euroopan lääkearviointivirastoa, jäsenvaltioita ja osapuolia, joita asia koskee, komissio laatii ohjeet haittavaikutuksia/haittatapahtumia koskevien ilmoitusten laatimisesta, varmentamisesta ja esittämisestä. | (Ei muutoksia) |
| VII LUKU<br>**Yleiset säännökset** | **Yleiset säännökset** |
| *14 artikla* | *17 artikla*<br>(entinen 14 artikla) |
| Tämä direktiivi ei rajoita toimeksiantajan tai tutkijan yleistä siviili- tai rikosoikeudellista vastuuta.<br>Kliinisissä tutkimuksissa käytettäviä lääkkeitä voidaan myydä ainoastaan, jos jäsenvaltiot asettavat tarkat myyntiä koskevat vaatimukset erikoistapauksia varten. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava tällaisista vaatimuksista komissiolle. | (Ei muutoksia) |
| *15 artikla* | *18 artikla*<br>(entinen 15 artikla) |
| Kaikki muutokset, jotka saattavat olla tarpeen tämän direktiivin säännösten saattamiseksi ajan tasalle tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi, on tehtävä direktiivin 75/318/ETY 2 artiklan c kohdan säännösten mukaisesti. | (Ei muutoksia) |
| *16 artikla* | *19 artikla*<br>(entinen 16 artikla) |
| Jäsenvaltioiden on toteutettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät toimenpiteet ennen 1 päivää tammikuuta 1999. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä. | Jäsenvaltioiden on toteutettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät toimenpiteet ennen 1 päivää . . . 2001. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä. |
| Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne virallisesti julkaistaan. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään. | (Ei muutoksia) |
| Jäsenvaltioiden on toimitettava tässä direktiivissä tarkoitetuista kysymyksistä antamansa kansalliset säännökset komissiolle. | (Ei muutoksia) |
| *17 artikla* | *20 artikla*<br>(entinen 17 artikla) |
| Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille. | (Ei muutoksia) |