II

(Förberedande rättsakter)

KOMMISSIONEN

Ändrat förslag till Europaparlamentets och rådets direktiv om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel [1]

(1999/C 161/05)

(Text av betydelse för EES)

KOM(1999) 193 slutlig — 97/0197(COD)

(Framlagt av kommissionen den 27 april 1999 enligt artikel 189a.2 i EG-fördraget)

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

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE

Förslag till Europaparlamentets och rådets direktiv om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 100a i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande,

i enlighet med det förfarande som fastställs i artikel 189b i fördraget, och av följande skäl:

I direktiv 65/65/EEG [1] krävs att ansökan om försäljningstillstånd för medicinska produkter skall åtföljas av detaljerade uppgifter och dokumentation om resultaten av de undersökningar och kliniska prövningar som utförts på produkten. I direktiv 75/318/EEG [2] fastställs enhetliga regler för sammanställning och presentation av uppgifter.

[1] EGT L 22, 9.2.1965, s. 1.

[2] EGT L 147, 9.6.1975, s. 1.

ÄNDRAD ORDALYDELSE

Förslag till Europaparlamentets och rådets direktiv om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 100a i detta,

med beaktande av kommissionens förslag [1],

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

i enlighet med det förfarande som fastställs i artikel 189b i fördraget, och av följande skäl:

1. (Ingen ändring)

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

[2] EGT C 95, 30.3.1998, s. 1.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
De vedertagna grundprinciperna för hur kliniska prövningar skall utföras på människor grundar sig på den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen och på Europarådets utkast till konvention om skydd av mänskliga rättigheter och mänsklig värdighet vid biologiska och medicinska tillämpningar. Försökspersonerna garanteras skydd genom riskbedömningar som baseras på toxikologiska experiment innan någon klinisk prövning äger rum, genom att de kliniska prövningarna kontrolleras av etiska kommittéer och medlemsstaternas myndigheter och genom skyddet av personuppgifter.	2. De vedertagna grundprinciperna för hur kliniska prövningar skall utföras på människor grundar sig på den senaste versionen av Helsingforsdeklarationen och på Europarådets konvention om skydd av mänskliga rättigheter och mänsklig värdighet vid biologiska och medicinska tillämpningar. Försökspersonerna garanteras skydd genom riskbedömningar som baseras på toxikologiska experiment innan någon klinisk prövning äger rum, genom att de kliniska prövningarna kontrolleras av etiska kommittéer och medlemsstaternas myndigheter och genom skyddet av personuppgifter.
	3. Medlemsstaterna måste fastställa regler för att skydda personer som är oförmögna att ge sitt samtycke till medverkan i klinisk prövning, exempelvis barn eller förståndshandikappade. Eftersom dessa personer inte själva kan göra det, måste deras anhöriga, förmyndare eller juridiska ombud ge sitt skriftliga samtycke.
För att uppnå maximalt hälsoskydd får de resurser som anslås till farmaceutisk forskning inte förslösas på föråldrade försöksmetoder eller på upprepningar av försök som redan gjorts, vare sig inom gemenskapen eller i tredje land. Därför bör harmoniseringen av de tekniska kraven för utvecklingen av läkemedel fortsätta inom lämpliga fora som t.ex. Internationella harmoniseringskonferensen.	4. (Ingen ändring)
	5. Även produkter avsedda för gen- eller cellterapi omfattas av läkemedlen i del A i bilagan till rådets förordning (EEG) nr 2309/93 [1], varför de först måste undergå en vetenskaplig bedömning genom Europeiska läkemedelsmyndighetens försorg med stöd av kommittén för farmaceutiska specialiteter, innan kommissionen kan meddela godkännande för försäljning. Vid denna bedömning kan kommittén kräva uttömmande uppgifter om resultaten av de kliniska prövningar som ligger till grund för begäran om försäljningstillstånd, och den kan också begära att den sökande genomför kompletterande kliniska prövningar. Det krävs därför bestämmelser om att man till kommittén måste lämna samtliga uppgifter om genomförandet av planerade kliniska prövningar av sådana läkemedel.
I de fall multicenterprövning utförs i mer än en medlemsstat och många olika prövningsställen är inblandade, kan inledningen av prövningen försenas till följd av de många olika procedurer som krävs för att erhålla yttranden från olika etiska kommittéer. Ett enda yttrande för varje berörd medlemsstat skulle i dessa fall minska förseningarna utan att försökspersonernas hälsa sätts på spel och ge möjlighet att underkänna ett prövningsställe om det inte är lämpligt.	6. (Ingen ändring)

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

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
Information om både inledning och avslutning av klinisk prövning bör finnas tillgänglig för den medlemsstat där prövningen äger rum, och relevant information om kliniska prövningar bör utbytas mellan medlemsstaterna.	7. Information om innehållet i en klinisk prövning samt om dess inledning och avslutning bör finnas tillgänglig för de medlemsstater där prövningen äger rum och även för övriga medlemsstater, eftersom de behöver den för ömsesidigt erkännande av försäljningstillstånd och läkemedel. Det bör därför upprättas en europeisk databas över dessa konfidentiella uppgifter.
	8. Kliniska prövningar är sammansatta och långvariga förehavanden, som i regel tar ett eller flera år och där flera aktörer och olika institutioner, ofta i olika medlemsstater, är inblandade. Medlemsstaternas nuvarande praxis för kliniska prövningar skiljer sig avsevärt åt, både vad gäller regler för inledningen och för genomförandet liksom i fråga om de krav som gäller för slutförandet. Detta kan ge upphov till svårigheter och förseningar som kan stå i vägen för ett effektivt genomförande i gemenskapen. Metoderna måste därför harmoniseras så att de blir enklare och snabbare; för detta krävs att man utarbetar ett klart och öppet förfarande och att man skapar förhållanden som gynnar förverkligandet av den inre marknaden och som bidrar till en effektiv samordning av de kliniska prövningarna genom de berörda gemenskapsorganen.
Normerna för god tillverkningssed bör tillämpas på läkemedel som är föremål för undersökning. Särskilda bestämmelser bör fastställas för märkning av dessa läkemedel.	9. (Ingen ändring)
Kontroll av att normerna för god klinisk sed efterlevs samt inspektion av uppgifter, information och dokument för att styrka att dessa upprättats, registrerats och rapporterats på ett korrekt sätt, är oumbärlig för att försökspersonernas medverkan vid kliniska prövningar skall kunna anses vara försvarbar. En person som medverkar i en prövning bör göras uppmärksam på och ge sitt samtycke till att personuppgifter kan komma att gås igenom i detalj vid en granskning som utförs av behöriga myndigheter och bemyndigade personer, under förutsättning att sådana uppgifter kommer att behandlas strängt konfidentiellt och inte kommer att offentliggöras.	10. (Ingen ändring)
Detta direktiv påverkar inte tillämpningen av Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter ([1]).	11. (Ingen ändring)
Det är också nödvändigt att vidta åtgärder för övervakning av biverkningar som uppträder vid kliniska prövningar med hjälp av gemenskapens säkerhetsövervakningssystem, så att en klinisk prövning omedelbart avbryts om en undersökning visar sig medföra en oacceptabel risknivå.	12. (Ingen ändring)

([1]) EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
Utförandet av en klinisk prövning måste regelbundet anpassas till vetenskapliga och tekniska framsteg för att på bästa sätt trygga försökspersonernas skydd. Det är därför nödvändigt att införa ett snabbförfarande så att kraven för utförandet av kliniska prövningar anpassas till de tekniska framstegen, och samtidigt få till stånd ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna inom en ”kommitté för anpassning till tekniska framsteg av de direktiv som rör avskaffande av tekniska handelshinder inom läkemedelssektorn”.	13. Utförandet av en klinisk prövning måste regelbundet anpassas till vetenskapliga och tekniska framsteg för att på bästa sätt trygga försökspersonernas skydd. Det är därför nödvändigt att införa ett snabbförfarande så att kraven för utförandet av kliniska prövningar anpassas till de tekniska framstegen, och samtidigt få till stånd ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna inom en ”ständig kommitté för humanläkemedel”.
HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.	HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.
KAPITEL I	
Tillämpningsområde och definitioner	**Tillämpningsområde**
Artikel 1	*Artikel 1*
1. Detta direktiv behandlar kliniska prövningar inklusive multicenterprövning på människor av läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i direktiv 65/65/EEG, men med undantag av observationsstudier.	1. Genom detta direktiv fastställs hur god klinisk sed skall tillämpas på genomförandet av sådana kliniska prövningar på människor, även multicenterprövning, som syftar till utvecklingen av läkemedel enligt definitionen i artikel 1 i rådets direktiv 65/65/EEG. Observationsstudier skall uteslutas från direktivets tillämpningsområde.
2. God klinisk sed är en internationellt tillämpad etisk och vetenskaplig kvalitetsnorm för utformning, utförande, registrering och inrapportering av en klinisk prövning där människor medverkar som försökspersoner. Om normen efterlevs tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande i överensstämmelse med de principer som fastslås i Helsingforsdeklarationen (1964), och resultaten från de kliniska prövningarna blir trovärdiga.	2. God klinisk sed bygger på en rad internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som måste beaktas vid utformning, utförande, registrering och inrapportering av en klinisk prövning där människor medverkar som försökspersoner. Om god klinisk sed efterlevs, tryggas försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande i överensstämmelse med de principer som fastslås i den ändrade Helsingforsdeklarationen (1964), och resultaten från de kliniska prövningarna blir trovärdiga.
3. Principerna och riktlinjerna för god klinisk sed skall antas i form av ett direktiv som riktar sig till medlemsstaterna i enlighet med det förfarande som fastställs i artikel 2c i rådets direktiv 75/318/EEG. Detaljerade riktlinjer i enlighet med dessa principer skall offentliggöras av kommissionen och kommer vid behov att revideras för att tekniska och vetenskapliga framsteg skall kunna tas i beaktande.	3. (Ingen ändring)
4. Alla kliniska prövningar, inklusive studier av biotillgänglighet och bioekvivalens, skall utformas, utföras och inrapporteras enligt normen för god klinisk sed.	4. (Ingen ändring)

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE

Artikel 2

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

incident: varje ogynnsam medicinsk förändring hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel, oavsett om den orsakats av behandlingen i fråga eller ej.

biverkning: varje skadlig och oavsiktlig reaktion på ett läkemedel som är föremål för undersökning, oavsett dos.

klinisk prövning: varje undersökning på människor i syfte att upptäcka eller styrka kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekter av ett eller flera läkemedel som är föremål för undersökning, eller att identifiera biverkningar av ett eller flera läkemedel som är föremål för undersökning, eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring avseende ett eller flera läkemedel som är föremål för undersökning, i syfte att klargöra preparatets/preparatens ofarlighet och/eller verkningsgrad.

Häri inbegrips klinisk prövning som utförts på ett eller på flera prövningsställen, vare sig detta sker i en eller flera medlemsstater; dock utesluts observationsstudier.

etisk kommitté: oberoende organ bestående av hälso- och sjukvårdsexpertis och lekmän som ansvarar för att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och som utgör en offentlig garant för detta skydd, bland annat genom att avge yttranden över prövningsprotokollet, prövarens/prövarnas lämplighet, utrustningen, samt över metoder och material som skall användas för att få och dokumentera försökspersonernas samtycke, som skall ges sedan dessa fått full kännedom om förhållandena vid prövningen.

ÄNDRAD ORDALYDELSE

Definitioner

Artikel 2

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

1. *klinisk prövning:* varje undersökning på människor i syfte att upptäcka eller styrka kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekter av läkemedel som är föremål för undersökning, eller att identifiera biverkningar av läkemedel som är föremål för undersökning, eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring avseende läkemedel som är föremål för undersökning, i syfte att klargöra preparatens ofarlighet eller verkningsgrad.

   Häri inbegrips klinisk prövning som utförts på ett eller på flera prövningsställen under den tid som prövningen varat.

2. *multicenterprövning:* klinisk prövning som utförs med samma prövningsprotokoll, men på fler än ett ställe och sålunda av fler än en prövare, varför prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater eller i tredje land.

3. *observationsstudie:* klinisk prövning där urvalet av försökspersoner, ordinationen av läkemedel, de utförda undersökningarna eller den medicinska och biologiska uppföljningen av försökspersonerna omfattas av nuvarande medicinsk praxis.

4. *läkemedel som är föremål för undersökning:* läkemedelsberedning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som jämförelsepreparat vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan är godkända för försäljning, men som används eller färdigställs (formuleras eller packas) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller som används i syfte att få ytterligare information om en godkänd användning.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
inspektion: utförs av behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, utrustning, arkiv, kvalitetssäkringsarrangemang och alla andra resurser som enligt behörig myndighets bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan förläggas till prövningsstället, till sponsors och/eller entreprenadföretag för forskning, utrustning, eller till andra inrättningar som av behörig myndighet bedöms vara relevanta.	5. *sponsor:* person, företag, institution eller organisation som tar ansvaret för att starta, organisera eller finansiera en klinisk prövning.
läkemedel som är föremål för undersökning: läkemedelsberedning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som jämförelsepreparat vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan är godkända för försäljning, men som används eller färdigställs (formuleras eller packas) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller som används i syfte att få ytterligare information om en godkänd användning.	6. *prövare:* person som ansvarar för utförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe. Om en prövning utförs av ett forskarlag på ett prövningsställe, är prövaren ansvarig ledare för forskarlaget och kan benämnas huvudprövare.
prövare: person som ansvarar för utförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe. Om en prövning utförs av ett forskarlag på ett prövningsställe, är prövaren ansvarig ledare för forskarlaget och kan benämnas huvudprövare.	7. *prövarhandbok:* sammanställning av sådana kliniska och icke kliniska uppgifter om läkemedel som är föremål för undersökning som är relevanta för studien av dessa läkemedels effekt på människor.
prövarhandbok: sammanställning av sådana kliniska och icke kliniska uppgifter om läkemedel som är föremål för undersökning som är relevanta för studien av detta/dessa läkemedels effekt på människor.	8. *prövningsprotokoll:* dokument som beskriver prövningens syften, utformning, metodologi, statistiska aspekter och uppläggning, varvid begreppet ”protokoll” täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner samt ändringar i det.
multicenterprövning: klinisk prövning som utförs med samma prövningsprotokoll, men på fler än ett ställe och sålunda av fler än en prövare. Prövningsställena kan ligga i en enda medlemsstat, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstater och tredje länder.	9. *försöksperson:* en person som deltar i en klinisk prövning, antingen som mottagare av läkemedlet som är föremål för undersökning eller som deltagare i en kontrollgrupp.
observationsstudie: klinisk prövning där urvalet av försökspersoner eller förskrivningen av läkemedel eller de undersökningar som utförs eller den medicinska och biologiska uppföljningen av försökspersonerna faller inom nuvarande medicinsk praxis.	10. *samtycke efter att full kännedom om förhållandena vid prövningen erhållits:* frivilligt och skriftligt beslut att delta i en klinisk prövning efter att ha fått kännedom om alla risker och följder taget av myndig försöksperson eller, vid behov, av anhörig, förmyndare eller juridiskt ombud till barn eller förståndshandikappade.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
prövningsprotokoll: dokument som beskriver en prövnings/prövningarnas syfte(n), utformning, metodologi, statistiska aspekter och hur prövningen är upplagd. Begreppet ”protokoll” täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner samt ändringar av det.	11. *etisk kommitté:* oberoende organ bestående av hälso- och sjukvårdsexpertis och lekmän som ansvarar för att skydda försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande och som utgör en offentlig garant för detta skydd, bland annat genom att avge yttranden över prövningsprotokollet, prövarens eller prövarnas lämplighet, utrustningen, samt över metoder och material som skall användas för att få och dokumentera försökspersonernas samtycke, som skall ges sedan dessa fått full kännedom om förhållandena vid prövningen.
allvarlig incident eller allvarlig biverkning: varje ogynnsam medicinsk förändring som oavsett dos är dödligt, livshotande, medför (ofrivillig) sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning, eller som utgörs av en medfödd anomali/defekt.	12. *inspektion:* åtgärd utförd av behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, utrustning, arkiv, kvalitetssäkringsarrangemang och alla andra resurser som enligt myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan återfinnas på prövningsstället eller i sponsorns eller forskningsentreprenörens lokaler eller i andra inrättningar som av myndigheten bedöms vara relevanta.
sponsor: person, företag, institution eller organisation som tar ansvaret för att starta, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.	13. *incident:* varje ogynnsam medicinsk förändring hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel, oavsett om den orsakats av behandlingen i fråga eller ej.
försöksperson: en person som deltar i en klinisk prövning, antingen som mottagare av läkemedlet som är föremål för undersökning eller som deltagare i en kontrollgrupp.	14. *biverkning:* varje skadlig och oavsiktlig reaktion på ett läkemedel som är föremål för undersökning, oavsett dos.
oförutsedd biverkning: en biverkning som inte nämns i prövarhandboken eller, om sådan finns, i sammanfattningen av produktegenskaperna.	15. *allvarlig incident eller allvarlig biverkning:* incident eller biverkning som oavsett dos är dödlig, livshotande, medför ofrivillig sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar betydande eller bestående funktionsnedsättning eller invaliditet, eller som utgörs av en medfödd anomali eller defekt.
	16. *oförutsedd biverkning:* en biverkning som inte nämns i prövarhandboken eller, i fall av redan godkänt läkemedel, i sammanfattningen av produktegenskaperna.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
KAPITEL II	
Skydd av försökspersoner	**Skydd av försökspersoner**
Artikel 3	*Artikel 3*
1. Detta direktiv påverkar inte tillämpningen av medlemsstaternas bestämmelser i fråga om skyddet av försökspersoner.	1. Detta direktiv påverkar inte tillämpningen av medlemsstaternas bestämmelser i fråga om skyddet av försökspersoner om de är mer omfattande jämfört med detta direktiv och såvida sådana bestämmelser inte strider mot de förfaranden och tidsperioder som anges i detta direktiv.
2. Klinisk prövning får endast genomföras under förutsättning att riskerna för försökspersonerna inte är oproportionerligt stora i förhållande till den potentiella nyttan för den medicinska forskningen. Försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet skall respekteras, liksom rätten till privatliv.	2. Klinisk prövning får endast genomföras under förutsättning att i synnerhet a) riskerna för försökspersonerna inte är oproportionerligt stora jämfört med den förväntade nyttan för folkhälsan, b) försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv respekteras, c) försökspersonen i giltig form har givit sitt samtycke efter att ha erhållit full kännedom om förhållandena vid prövningen, d) försökspersonen när som helst och utan att detta blir till nackdel för försökspersonen kan avsluta sin medverkan i en klinisk prövning genom att återkalla sitt samtycke enligt artikel 2.
3. Ansvaret för den medicinska vård som ges till försökspersonen och för de medicinska beslut som fattas på dennes vägnar, skall åvila en praktiserande läkare med lämpliga kvalifikationer eller, när så är tillämpligt, en kompetent tandläkare.	3. (Ingen ändring)
4. Försökspersonen skall tilldelas ett kontaktställe som är oberoende av dem som utför prövningen, och där ytterligare information skall kunna erhållas.	4. Det är sponsorns ansvar att se till att försökspersonen tilldelas ett kontaktställe som är oberoende av dem som utför prövningen, och där ytterligare information om den kliniska prövningens förlopp kan erhållas, när detta kan komma att påverka försökspersonen personligen.
Den etiska kommitténs yttrande	**Den etiska kommitténs yttrande**
Artikel 4	*Artikel 4*
1. Det är den etiska kommitténs uppgift och ansvar att trygga försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande.	1. För att genomföra kliniska prövningar enligt detta direktiv skall medlemsstaterna vidta de åtgärder som krävs för att inrätta etiska kommittéer enligt artikel 2 och se till att kommittéerna kan ta upp sitt arbete. 2. Den etiska kommittén skall avge ett yttrande innan en klinisk prövning för vilken yttrande har begärts får inledas.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
När en etisk kommitté utarbetar ett yttrande skall den åtminstone bedöma hur relevant prövningen, dess utformning och prövningsprotokollet är, hur lämplig prövaren, dennes medarbetare och utrustningen är, hur adekvat och uttömmande den skriftliga informationen är som skall ges till försökspersonerna, deras anhöriga, förmyndare och, vid behov, deras juridiska ombud för att få deras samtycke, vilka åtgärder som vidtagits för gottgörelse och/eller behandling om en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning, vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar, i vilken utsträckning prövare och försökspersoner kan få betalning eller kompensation för att de medverkar i en prövning.	3. Vid utarbetandet av yttrandet skall den etiska kommittén ta särskild hänsyn till a) hur relevant den kliniska prövningen och dess utformning är, b) vad som står i prövningsprotokollet, c) hur lämplig prövaren och dennes medarbetare är, d) hur lämplig utrustningen är, e) hur adekvat och uttömmande den skriftliga informationen är som skall ges till försökspersonerna, deras anhöriga, förmyndare och, vid behov, deras juridiska ombud för att få deras samtycke, f) vilka åtgärder som vidtagits för skadestånd eller gottgörelse om en försöksperson skadas eller avlider till följd av en klinisk prövning, g) vilka försäkringar eller ansvarsförbindelser som finns för att täcka prövarens och sponsorns ansvar, h) i vilken utsträckning prövare och försökspersoner kan få betalning eller kompensation för att de medverkar i en prövning.
2. Yttrande från en etisk kommitté ska avges innan en klinisk prövning inleds.	(Se punkt 2)
3. När ett yttrande begärs in från en etisk kommitté, skall dokumentation bifogas ansökan. Kommittén skall avge sitt yttrande skriftligt till den ansökande inom 30 dagar efter det att en giltig ansökan inlämnats.	4. När sponsorn begär ett yttrande från en etisk kommitté, skall till ansökan fogas detaljerad dokumentation om den kliniska prövningen i fråga. Kommittén skall motivera sitt yttrande och i skriftlig form lämna det till sponsorn och den berörda medlemsstatens behöriga myndighet senast 30 dagar efter det att ansökan officiellt mottagits.
4. Inom denna period kan den etiska kommittén vid ett tillfälle begära tilläggsinformation som komplement till den som redan tillställts den. I detta fall skall perioden förlängas med ytterligare 30 dagar.	5. Under den period under vilken ansökan granskas kan den etiska kommittén vid ett tillfälle begära tilläggsinformation som komplement till den som sponsorn redan tillhandahållit. I detta fall skall perioden förlängas med ytterligare 30 dagar efter det att tilläggsinformationen mottagits, varefter den etiska kommittén skall avge sitt slutliga yttrande om den ifrågavarande kliniska prövningen.
Artikel 5	*Artikel 5*
1. Varje medlemsstat skall inrätta ett förfarande genom vilket ett enda yttrande från en etisk kommitté kan uppnås för medlemsstaten i fråga. Vid multicenterprövning som utförs i flera medlemsstater, skall varje medlemsstat fastställa ett förfarande som innebär att ett enda yttrande från en etisk kommitté skall vara tillräckligt för hela den medlemsstaten.	1. För kliniska prövningar inom en enda medlemsstats territorium skall medlemsstaterna inrätta ett förfarande genom vilket ett enda yttrande från en etisk kommitté kan uppnås för medlemsstaten i fråga. Vid multicenterprövning som berör flera medlemsstater samtidigt skall varje berörd medlemsstats etiska kommitté avge ett enda yttrande.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
2. Medlemsstaterna kan därtill begära in ett yttrande från varje prövningsställes etiska kommitté om ställets utrustning och möjligheter i förhållande till den föreslagna kliniska prövningen. Inom 15 dagar efter att det yttrandet som föreskrivs i punkt 1 har erhållits, skall ett yttrande avges av den etiska kommittén för detta prövningsställe som antingen tillstyrker eller avslår prövningen på detta ställe.	2. Vid multicenterprövning får medlemsstaterna från ett av de berörda prövningsställenas etiska kommitté begära in ett yttrande som endast gäller det ställets utrustning och möjligheter att utföra prövningen. Det ifrågavarande prövningsställets etiska kommitté skall motivera sitt yttrande och avge det inom 15 dagar efter mottagandet av det yttrande som avses i punkt 1. Om yttrandet är negativt, får det ifrågavarande prövningsstället inte genomföra den kliniska prövningen, vilket dock inte skall påverka situationen i de andra berörda prövningsställena eller yttrandet enligt punkt 1.
Artikel 6	*Artikel 6*
Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna och berörda parter utforma detaljerade riktlinjer för hur en ansökan skall utformas och vilka handlingar som skall bifogas till en begäran om yttrande från en etisk kommitté, samt för lämpliga garantier för skydd av personuppgifter, särskilt när det gäller den information som ges till försökspersoner.	(Ingen ändring)
KAPITEL III	
Igångsättning av en klinisk prövning	**Inledning av klinisk prövning**
Artikel 7	*Artikel 7*
	Medlemsstaterna skall se till att nedanstående förfarande tillämpas vid inledningen av en klinisk prövning.
1. Innan en klinisk prövning påbörjas skall en ansökan inlämnas av sponsorn till medlemsstaten där prövningen kommer att äga rum.	1. Innan en klinisk prövning påbörjas, skall sponsorn anmäla detta till de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där sponsorn avser att genomföra prövningen, samtidigt som yttrande begärs in enligt artikel 4.4.
2. Om den etiska kommittén avgivit ett positivt yttrande skall medlemsstaten ge sponsorerna tillstånd att omgående påbörja en klinisk prövning. Medlemsstater kan dock besluta att vissa kliniska prövningar skall följa bestämmelserna i punkt 3.	2. Sponsorn får endast inleda den kliniska prövningen om den etiska kommittén har avgivit ett positivt yttrande och under förutsättning att de behöriga myndigheterna i den berörda medlemsstaten inte meddelat sponsorn motiverade invändningar inom 30 dagar efter mottagandet av anmälan enligt punkt 1.
3. När en klinisk prövning inte omfattas av bestämmelserna i punkt 2, skall medlemsstaterna ge sponsorn tillstånd att påbörja kliniska prövningar sedan en 30-dagarsperiod tilländalupit efter det att giltig ansökan inkommit, såvida inte rimliga skäl för att underkänna ansökan anmälts inom denna tidsrymd.	

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
Inom 30 dagar från det att ovannämnda skäl mottagits kan sponsorn ändra sin ansökan vid ett tillfälle för att ta vederbörlig hänsyn till de skäl som framförts i anmälan. Om sponsorn inte ändrar ansökan på avsett sätt skall ansökan anses ha avslagits.	I annat fall kan sponsorn, inom 30 dagar efter mottagandet av de motiverade invändningarna från den berörda medlemsstatens behöriga myndighet, vid ett tillfälle ändra innehållet i sin anmälan enligt punkt 1 för att ta vederbörlig hänsyn till invändningarna. Om sponsorn inte ändrar sin anmälan på detta sätt, anses anmälan ha avslagits och den kliniska prövningen får inte påbörjas.
	3. I fall av klinisk prövning av läkemedel som är föremål för undersökning och som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93, framför allt produkter avsedda för gen- eller cellterapi, skall en kopia av anmälan enligt punkt 1 respektive av den ändrade anmälan enligt punkt 2 lämnas till Europeiska läkemedelsmyndigheten. I fall av klinisk prövning av läkemedel som är föremål för undersökning och som omfattas av del B i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 står det sponsorn fritt att till Europeiska läkemedelsmyndigheten lämna anmälan enligt punkt 1 eller ändrad anmälan enligt punkt 2.
	4. Under alla omständigheter krävs ett skriftligt förhandstillstånd före inledningen av kliniska prövningar av sådana läkemedel som omfattas av del A i bilagan till förordning (EEG) nr 2309/93 eller som omfattas av direktiv antagna enligt förfarandet i artikel 2 c i förordning 75/318/EEG. Detta tillstånd skall beviljas av medlemsstaternas behöriga myndigheter inom 60 dagar efter det att anmälan enligt punkt 1 mottagits och den etiska kommittén avgivit ett positivt yttrande, utan att detta påverkar det förfarande som skall tillämpas vid invändningar enligt punkt 2. Tillståndet för inledning av klinisk prövning skall riktas till sponsorn. Den etiska kommittén och Europeiska läkemedelsmyndigheten skall underrättas om detta.
4. Ändringar av protokollet skall anmälas till medlemsstaten. Dessa ändringar skall anses vara godkända såvida behörig myndighet inte meddelar skäl för avslag av ändringarna inom 30 dagar. I de fall där skäl för avslag av ändringarna meddelas skall förfarandet i punkt 3 följas.	(Se artikel 8.1 ny)
5. Trots bestämmelserna i punkt 4 kan tillfälliga brådskande säkerhetsåtgärder vidtas av sponsorn för att undanröja en omedelbar fara för försökspersonerna.	(Se artikel 8.2 ny)

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
6. Senast 90 dagar efter avslutad klinisk prövning skall sponsorn meddela medlemsstaten att den kliniska prövningen är avslutad. Denna period skall inskränkas till 15 dagar i de fall en prövning avslutats tidigare än beräknat.	(Se artikel 8.3 ny)
7. Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna, utarbeta detaljerade riktlinjer för utformningen av och innehåll i ansökningar och därtill bifogade handlingar rörande kvalitet på och tillverkning av det läkemedel som är föremål för undersökning, för alla slags toxikologiska och farmakologiska tester samt för protokoll och klinisk information om det läkemedel som är föremål för undersökning, inklusive prövarhandboken, jämte innehållet i meddelandet om att en klinisk prövning har avslutats.	5. Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna, utarbeta detaljerade riktlinjer för utformningen av och innehållet i anmälan enligt punkt 1 och i därtill fogade handlingar rörande kvaliteten på och tillverkningen av det läkemedel som är föremål för undersökning, för alla slags toxikologiska och farmakologiska tester samt för protokoll och klinisk information om det läkemedel som är föremål för undersökning, inklusive prövarhandboken, jämte innehållet i förklaringen om avslutning av klinisk prövning.
	Genomförande av klinisk prövning
	Artikel 8
	(ny)
	Genomförandet av klinisk prövning får ändras enligt nedanstående regler.
	1. Efter den kliniska prövningens inledning får sponsorn göra ändringar i protokollets innehåll för att beskriva händelser som påverkar försökspersonernas säkerhet eller för att ändra kriterierna för den vetenskapliga bedömningen, kriterierna för försökspersoners deltagande eller uteslutande, antalet försökspersoner, behandlingstiden, doserna av de undersökta läkemedlen eller den medicinska och biologiska uppföljningen av försökspersonerna. Sponsorn skall i så fall meddela de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter varför och hur dessa ändringar görs och underrätta de berörda etiska kommittéerna, liksom Europeiska läkemedelsmyndigheten då den ifrågavarande kliniska prövningen omfattas av artikel 7.4 första stycket.
	På grundval av kriterierna i artikel 4.3 och med hänsyn till vad som föreskrivs i artikel 5 skall den etiska kommittén yttra sig om de föreslagna ändringarna inom 30 dagar efter det att yttrande begärts. Om yttrandet är negativt, får sponsorn inte göra ändringarna i protokollet.
	Om den etiska kommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter senast 30 dagar efter det att ovannämnda ändringar anmälts inte meddelat några motiverade invändningar mot dessa, skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade protokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta vederbörlig hänsyn till invändningarna och anpassa de tilltänkta ändringarna i protokollet eller ta tillbaka de föreslagna ändringarna.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
	I fall av sådan klinisk prövning som kräver skriftligt förhandstillstånd enligt artikel 7.4 får sponsorn endast fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade protokollet, om den etiska kommittén avgivit ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter beviljat ett nytt tillstånd i vilket ändringarna beaktats.
	2. Utan att det påverkar bestämmelserna i punkt 1 får sponsorn i förekommande fall, särskilt vid oförutsedda biverkningar eller incidenter, vidta brådskande säkerhetsåtgärder för att undanröja en omedelbar fara för försökspersonerna. Sponsorn skall underrätta de behöriga myndigheterna och den etiska kommittén om detta.
	3. Senast 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall sponsorn underrätta medlemsstaternas behöriga myndigheter och den etiska kommittén om detta. Denna period skall inskränkas till 15 dagar, om en prövning avslutas tidigare än beräknat, i vilket fall sponsorn skall redogöra för skälen för detta.
Utbyte av information	**Utbyte av information**
Artikel 8	*Artikel 9* (f.d. 8)
1. Lämpliga utdrag ur den ursprungliga ansökan, ändringar och meddelandet vid avslutningen av en klinisk prövning skall av medlemsstaten inom vars territorium prövningen äger rum föras in i en databas som är tillgänglig endast för medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen.	1. Medlemsstaterna skall i en europeisk databas, som är tillgänglig endast för medlemsstaternas behöriga myndigheter, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen, införa lämpliga utdrag ur den ursprungliga anmälan enligt artikel 7.1, ändringar i denna enligt artikel 7.2, ändringar i protokollet enligt artikel 8.1, den etiska kommitténs positiva yttrande och förklaringen om avslutning av klinisk prövning.
2. På en medlemsstats eller kommissionens begäran skall behörig myndighet, till vilken prövningen anmälts, tillhandahålla all ytterligare information som rör denna kliniska prövning.	2. På en medlemsstats, Europeiska läkemedelsmyndighetens eller kommissionens begäran skall den behöriga myndighet till vilken anmälan enligt artikel 7.1 riktats tillhandahålla all övrig information som gäller den ifrågavarande kliniska prövningen och som inte införts i den europeiska databasen.
3. Vid kliniska multicenterprövningar som utförs i fler än en medlemsstat där det föreligger skillnader mellan medlemsstaterna, kan kommissionen begära att berörda medlemsstater fastställer orsakerna till skillnaden som skall tas under beaktande av alla medlemsstater.	3. Om det vid multicenterprövning som berör flera medlemsstater samtidigt föreligger skillnader mellan de berörda medlemsstaternas villkor för inledning och genomförande av klinisk prövning, får kommissionen begära att de berörda medlemsstaterna fastställer orsakerna till skillnaderna; dessa orsaker skall i så fall granskas av alla medlemsstater genom en samordnad åtgärd som skall organiseras av kommissionen med stöd av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE

4. Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna, utforma detaljerade riktlinjer för de relevanta uppgifter som skall föras in i denna databas samt metoder för den elektroniska överföringen av uppgifter.

Artikel 9

1. Om villkoren för ansökan ej längre uppfylls eller om nya uppgifter framkommer, som ger upphov till oro för säkerhet eller vetenskapligt betingad oro, kan medlemsstaten tillfälligt upphäva eller förbjuda en prövning. Myndigheten skall omedelbart underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om detta.

Medlemsstaten skall underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om beslut som fattats och skälen för dessa beslut.

2. Om medlemsstaten anser att sponsorn eller prövaren inte längre fullgör föreskrivna åtaganden skall den omedelbart underrätta övriga medlemsstater och kommissionen om detta och därvid i detalj anföra skälen för sin ståndpunkt samt ange vilka åtgärder som bör vidtas.

Medlemsstaten skall omedelbart underrätta kommissionen när ett överträdelseförfarande inleds.

KAPITEL IV

Tillverkning, import och märkning av läkemedel som är föremål för undersökning

Artikel 10

1. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att tillse att tillverkning och import av läkemedel som är föremål för undersökning endast sker med tillstånd enligt artikel 16 i rådets direktiv 75/319/EEG ([1]).

([1]) EGT L 147, 9.6.1975, s. 13.

ÄNDRAD ORDALYDELSE

4. Kommissionen skall förvalta denna europeiska databas med stöd av Europeiska läkemedelsmyndigheten, och kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna, utforma detaljerade riktlinjer om vilka uppgifter som skall föras in i den och om vilka metoder som skall användas för den elektroniska överföringen av uppgifter. Riktlinjerna skall innehålla stränga krav på att uppgifterna skall vara konfidentiella.

Brott

Artikel 10

(f.d. 9)

1. Om en medlemsstat har objektiva belägg för att villkoren för anmälan enligt artikel 7.1 ej längre uppfylls eller om det framkommer uppgifter som ger upphov till oro för säkerhet eller vetenskaplig nytta, kan medlemsstaten tillfälligt upphäva eller förbjuda en klinisk prövning, vilket skall meddelas sponsorn.

Medlemsstaten skall i så fall omgående underrätta övriga medlemsstater, den berörda övriga medlemsstater, den berörda etiska kommittén, Europeiska läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sina beslut och om skälen för dessa.

2. Om en medlemsstat har objektiva belägg för att sponsorn eller prövaren inte längre fullgör föreskrivna åtaganden, skall medlemsstaten omedelbart underrätta denne om detta och ange vilka åtgärder som bör vidtas för att avhjälpa bristen. Medlemsstaten skall omgående underrätta den etiska kommittén, övriga medlemsstater och kommissionen om dessa åtgärder.

3. Om en medlemsstat ser sig tvungen att inleda ett administrativt eller rättsligt förfarande mot sponsorn eller prövaren på grund av att denne inte följer bestämmelserna för den kliniska prövningens genomförande, skall medlemsstaten omgående underrätta övriga medlemsstater, kommissionen och, vid behov, Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Tillverkning och import av läkemedel som är föremål för undersökning

Artikel 11

(f.d. 10)

1. När det gäller läkemedel som är föremål för undersökning och som skall genomgå klinisk prövning i gemenskapen, skall medlemsstaterna se till att tillverkningen, vare sig den sker på en medlemsstats territorium eller i tredje land, sker enligt bestämmelserna i kommissionens direktiv 91/356/EEG ([1]) om principer för god tillverkningssed i fråga om läkemedel och enligt därmed sammanhängande bestämmelser.

([1]) EGT L 193, 17.7.1991, s. 30.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
2. Kapitlen IV och V i direktiv 75/319/EEG skall tillämpas på läkemedel som är föremål för undersökning.	2. Medlemsstaterna skall godkänna import från tredje land och bevilja fri rörlighet för läkemedel som är föremål för undersökning, om en person med den särskilda kompetens som avses i punkt 3 kan intyga att kvalitetskontroll genomförts och tillverkningssatsen godkänts enligt bestämmelserna i punkt 1.
3. Person som ägnar sig, vad beträffar läkemedel som är föremål för undersökning, åt den verksamhet som avses i artikel 21 i direktiv 75/319/EEG i en medlemsstat vid en tidpunkt då detta direktiv trätt i kraft i denna stat, men där bestämmelserna i artiklarna 23 och 24 i direktiv 75/319/EEG ännu inte iakttas, skall vara berättigad att fortsätta att ägna sig åt denna verksamhet i syfte att i den berörda medlemsstaten tillverka läkemedel som är föremål för undersökning.	3. Den som, med avseende på läkemedel som är föremål för undersökning, i en medlemsstat fullgör de uppgifter som avses i artikel 21 i rådets direktiv 75/319/EEG när detta direktiv träder i kraft inom den staten, men som inte uppfyller bestämmelserna i artiklarna 23 och 24 i direktiv 75/319/EEG, skall ha rätt att i den berörda medlemsstaten fortsätta med samma verksamhet med avseende på läkemedel som är föremål för undersökning.
	Märkning
Artikel 11	*Artikel 12*
	(f.d. 11)
För läkemedel som är föremål för undersökning skall de uppgifter som anges åtminstone på det/de inhemska språket/språken, på den yttre förpackningen till de läkemedel som är föremål för undersökning eller, då sådan saknas, direkt på läkemedelsbehållaren, offentliggöras av kommissionen i riktlinjerna för god tillverkningssed, som skall antas i enlighet med artikel 19a i direktiv 75/319/EEG, gällande läkemedel som är föremål för undersökning.	(Ingen ändring)
KAPITEL V	
Efterlevelse	**Efterlevnad av god klinisk sed**
Artikel 12	*Artikel 13*
	(f.d. 12)
1. Inspektörer som utsetts av medlemsstaterna skall på gemenskapens vägnar göra inspektion på relevanta platser, inklusive prövningsstället och tillverkningsstället, alla laboratorier som använts under prövningen eller hos sponsorn, för att kontrollera att normerna för god klinisk sed efterlevs.	1. För att kontrollera att normerna för god klinisk sed efterlevs skall medlemsstaterna utse inspektörer med uppgift att inspektera de platser som berörs av klinisk prövning, framför allt prövningsställena, det ställe där läkemedlet som är föremål för undersökning tillverkas och alla analyslaboratorier som används under prövningen respektive sponsorns lokaler, om analyserna genomförs där. Inspektionen skall skötas av en medlemsstat, som skall underrätta Europeiska läkemedelsmyndigheten om detta; inspektionerna skall genomföras i gemenskapens namn och resultaten skall erkännas av övriga medlemsstater. Inspektionernas samordning skall skötas av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
2. Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas, vilken på begäran skall tillställas sponsorn, medlemsstaterna eller Europeiska läkemedelsmyndigheten.	2. Efter inspektionen skall en inspektionsrapport upprättas och skickas till sponsorn. En kopia av rapporten skall skickas till Europeiska läkemedelsmyndigheten. På motiverad begäran skall rapporten tillställas prövaren, den etiska kommittén, övriga medlemsstater och kommissionen.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
3. När skillnader föreligger medlemsstaterna emellan vad beträffar efterlevnaden av detta direktivs bestämmelser, kan kommissionen begära en ny inspektion. Samordningen av sådana inspektioner skall skötas av Europeiska läkemedelsmyndigheten.	3. På Europeiska läkemedelsmyndighetens begäran kan kommissionen kräva en ny inspektion då kontrollen av efterlevnaden av bestämmelserna i detta direktiv visar att det råder skillnader medlemsstaterna emellan.
4. Med förbehåll för eventuella avtal som träffats mellan gemenskapen och tredje land, får kommissionen, efter en motiverad begäran från en medlemsstat eller på eget initiativ, kräva inspektion på prövningsstället, hos sponsorn eller hos tillverkaren som är etablerad i tredje land. Inspektionen skall utföras av inspektörer från gemenskapen som har vederbörlig kompetens.	4. (Ingen ändring)
5. Kommissionen skall, i samråd med medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och berörda parter, utforma detaljerade riktlinjer för dokumentation, arkivering, lämpliga kvalifikationer för inspektörerna samt inspektionsrutiner för att påvisa att bestämmelserna i detta direktiv efterlevs.	5. Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna, Europeiska läkemedelsmyndigheten och berörda parter utarbeta detaljerade riktlinjer för den kliniska prövningens löpande dokumentation, för arkivering, för inspektörernas kvalifikationer och för de inspektionsrutiner som tillämpas för att kontrollera att den kliniska prövningen följer detta direktiv och tillhörande genomförandebestämmelser.
KAPITEL VI	
Rapportering av incidenter	**Rapportering av incidenter**
Artikel 13	*Artikel 14* (f.d. 13)
1. Prövaren skall omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana allvarliga incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarhandboken inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall snarast möjligt följas av detaljerade skriftliga rapporter. I den omedelbara rapporten och i de rapporter som följer därefter skall försökspersonerna identifieras genom de särskilda kodnummer de fått.	1. (Ingen ändring)
2. Incidenter eller onormala förhållanden på laboratoriet som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till den etiska kommittén och sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.	2. (Ingen ändring)
3. Om en försöksperson avlider skall prövaren till sponsorn och den etiska kommittén lämna alla ytterligare uppgifter som begärs.	3. (Ingen ändring)

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
	4. Sponsorn skall föra detaljerade register över alla misstänkta incidenter som prövare rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vilkas territorium den kliniska prövningen genomförs.
	Rapportering av biverkningar
	Artikel 15
	(f.d. 13.4, 13.6 och 13.7)
4. Sponsorn skall tillse att alla relevanta uppgifter om oförutsedda biverkningar som medfört dödsfall eller varit livshotande registreras och snarast möjligt rapporteras till den medlemsstat på vars territorium biverkningen uppkommit, men under alla omständigheter senast inom 7 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om händelser som faller under denna beskrivning. Alla övriga allvarliga biverkningar som inte medfört dödsfall eller varit livshotande skall rapporteras snarast möjligt, men senast inom 15 dagar. Sponsorn skall även underrätta samtliga prövare.	1. När det gäller allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider eller som har varit eller är livshotande, skall sponsorn se till att alla relevanta uppgifter registreras och snarast möjligt rapporteras till den medlemsstat på vars territorium biverkningen uppkommit, dock under alla omständigheter senast 7 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om händelser som faller under denna beskrivning. Alla övriga allvarliga och oförutsedda biverkningar som inte har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider eller som inte har varit eller är livshotande skall av sponsorn snarast möjligt, dock senast inom 15 dagar, rapporteras till den etiska kommittén och till den medlemsstat på vars territorium biverkningen uppkommit. Sponsorn skall även underrätta samtliga prövare om läkemedlets allvarliga och oförutsedda biverkningar.
5. Dessutom skall sponsorn föra detaljerade register över alla misstänkta incidenter som prövare rapporterar till honom. Dessa register skall överlämnas till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen genomförs.	(Se artikel 14.4 ny)
6. Under tiden klinisk prövning pågår skall sponsorn minst en gång om året till de medlemsstater inom det territorium där klinisk prövning utförs lämna en förteckning över alla misstänkta allvarliga biverkningar som uppkommit under undersökningen som helhet samt en sammanfattande översikt över försökspersonernas säkerhet under prövningen.	2. Under den tid som klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater inom vilkas territorium den kliniska prövningen genomförs lämna en förteckning över alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som uppkommit under denna tid samt en sammanfattande översikt över försökspersonernas säkerhet under den kliniska prövningen.
7. Varje medlemsstat skall tillse att alla misstänkta allvarliga biverkningar som uppkommer inom dess territorium genom ett läkemedel som är föremål för undersökning, och som den får kännedom om, registreras och omedelbart rapporteras till Europeiska läkemedelsmyndigheten, senast 15 dagar efter det att den har mottagit informationen. Europeiska läkemedelsmyndigheten skall underrätta behörig myndighet i medlemsstaterna.	3. Varje medlemsstat skall se till att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar enligt punkt 2 senast 15 dagar efter deras uppkomst på det egna territoriet registreras, anmäls till medlemsstaten och rapporteras till Europeiska läkemedelsmyndigheten, som snarast möjligt underrättar de övriga medlemsstaternas behöriga myndigheter om detta.

URSPRUNGLIG ORDALYDELSE	ÄNDRAD ORDALYDELSE
	Artikel 16
	(f.d. 13.8)
8. Kommissionen skall, i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för hur rapporter om incidenter eller biverkningar skall sammanställas, kontrolleras och presenteras.	(Ingen ändring)
KAPITEL VII	
Allmänna bestämmelser	**Allmänna bestämmelser**
Artikel 14	*Artikel 17*
	(f.d. 14)
Detta direktiv påverkar inte sponsorns eller prövarens civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar.	(Ingen ändring)
Såvida medlemsstaterna inte uppställt noggranna villkor för exceptionella omständigheter får läkemedel som används vid klinisk prövning inte försäljas. Medlemsstaterna skall informera kommissionen om sådana villkor.	
Artikel 15	*Artikel 18*
	(f.d. 15)
Alla ändringar som kan bli nödvändiga för att anpassa bestämmelserna i detta direktiv till vetenskapliga och tekniska framsteg skall antas i enlighet med bestämmelserna i artikel 2c i direktiv 75/318/EEG.	(Ingen ändring)
Artikel 16	*Artikel 19*
	(f.d. 16)
Medlemsstaterna skall före den 1 januari 1999 vidta nödvändiga åtgärder för att efterleva detta direktiv. De skall genast underrätta kommissionen om dessa åtgärder.	Medlemsstaterna skall senast den 1 . . . 2001 vidta de åtgärder som är nödvändiga för att följa detta direktiv. De skall genast underrätta kommissionen om detta.
När en medlemsstat antar dessa bestämmelser skall de innehålla en hänvisning till detta direktiv eller åtföljas av en sådan hänvisning när de offentliggörs. Närmare föreskrifter om hur hänvisningen skall göras skall varje medlemsstat själv utfärda.	(Ingen ändring)
Medlemsstaterna skall till kommissionen överlämna texterna till de bestämmelser i nationell lagstiftning som de antar inom det område som omfattas av detta direktiv.	(Ingen ändring)
Artikel 17	*Artikel 20*
	(f.d. 17)
Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.	(Ingen ändring)