II

(Actes préparatoires)

COMMISSION

Proposition modifiée de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [1]

(1999/C 161/05)

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

COM(1999) 193 final — 97/0197(COD)

(Présentée par la Commission le 27 avril 1999 conformément à l'article 189 A, paragraphe 2, du traité CE)

[1] JO C 306 du 8.10.1997, p. 9.

PROPOSITION INITIALE

Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 100 A,

vu la proposition de la Commission,

vu l'avis du Comité économique et social,

statuant conformément à la procédure visée à l'article 189 B du traité,

considérant que la directive 65/65/CEE [1] dispose que les demandes d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament sont accompagnées d'un dossier contenant les renseignements et les documents relatifs aux résultats des tests et des essais cliniques réalisés sur ce produit; que la directive 75/318/CEE [2] énonce des règles uniformes concernant la constitution de ces dossiers ainsi que leur présentation;

[1] JO n° L 22 du 9.2.1965, p. 1.
[2] JO n° L 147 du 9.6.1975, p. 1.

PROPOSITION MODIFIÉE
(Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)

Proposition de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain

LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 100 A,

vu la proposition de la Commission [1],

vu l'avis du Comité économique et social [2],

statuant conformément à la procédure visée à l'article 189 B du traité précité,

(1)

[1] JO C 306 du 8.10.1997, p. 9.
[2] JO C 95 du 30.3.1998, p. 1.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
considérant que les principes de base reconnus pour la conduite d'essais cliniques chez l'homme sont fondés sur la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki et sur le projet de convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine eu égard aux applications de la biologie et de la médecine; que la protection des participants à un essai est assurée par une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à tout essai clinique, par le contrôle exercé par les comités d'éthique, par les autorités des États membres, ainsi que par les règles de protection des données personnelles;	(2) considérant que les principes de base reconnus pour la conduite d'essais cliniques chez l'homme sont fondés sur la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki et sur la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité humaine à l'égard des applications de la biologie et de la médecine; que la protection des participants à un essais clinique est assurée par une évaluation des risques fondée sur les résultats des essais toxicologiques préalables à tout essai clinique, par le contrôle exercé par les comités d'éthique, par les autorités compétentes des États membres, ainsi que par les règles de protection des données personnelles;
	(3) considérant qu'il incombe aux États membres de fixer des règles assurant la garantie de la protection des personnes qui ne sont pas en mesure de donner leur consentement, tels les mineurs et les incapables majeurs; que ces personnes ne sont pas en mesure de donner librement leur consentement en vue de participer à un essai clinique et que, dès lors, ce consentement doit être donné par écrit par leurs parents ou leur tuteur ou leur représentant légal;
considérant que pour assurer au mieux la protection de la santé, les ressources affectées à la recherche pharmaceutique ne doivent pas être gaspillées par la conduite d'essais dépassés ou répétitifs dans la Communauté ou dans les pays tiers; que l'harmonisation des exigences techniques applicables au développement des médicaments doit en conséquence être menée dans un cadre approprié, notamment celui de la Conférence internationale sur l'harmonisation;	(4)
	(5) considérant que les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil [1], dont font partie les produits destinés aux thérapies génique et cellulaire, doivent obligatoirement, en vue de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché par la Commission, faire l'objet d'une évaluation scientifique préalable assurée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, avec le concours du Comité des spécialités pharmaceutiques; que, au décours de cette évaluation, ledit comité peut exiger des informations exhaustives concernant les résultats des essais cliniques sur la base desquels une autorisation de mise sur le marché est sollicitée et, dès lors, sur la manière dont ces essais ont été conduits, le comité précité pouvant aller jusqu'à exiger du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché de réaliser des essais cliniques complémentaires; que, en conséquence, il convient de prévoir des dispositions permettant à ladite Agence de détenir toutes les informations relatives à la conduite d'un essai clinique envisagé pour de tels médicaments;
considérant que, dans le cas d'essais cliniques multicentriques réalisés dans plusieurs États membres et faisant intervenir de nombreux sites d'investigation, la multiplicité et la diversité des procédures nécessaires pour obtenir l'avis des comités d'éthique peuvent retarder le commencement d'un essai; que, dans ce cas, la formulation d'un avis unique pour chaque État membre concerné réduit ce délai sans compromettre le bien-être des participants à l'essai ni exclure la possibilité d'un refus de l'essai dans certains sites si les installations ne sont pas adéquates;	(6)

[1] JO L 214 du 24.8.1993, p. 1.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
considérant que les États membres dans lesquels un essai clinique a lieu doivent disposer des informations relatives au commencement et à la fin de l'essai et que les États membres doivent se communiquer toutes les informations utiles concernant les essais cliniques;	(7) considérant que les États membres dans lesquels se déroule un essai clinique doivent disposer des informations relatives au contenu, au commencement et à la fin dudit essai et que tous les autres États membres doivent pouvoir disposer des mêmes informations qui leur seront indispensables au moment de la reconnaissance mutuelle des autorisations de mise sur le marché du ou des médicaments correspondants; que, dès lors, il y a lieu de constituer une Banque européenne de données rassemblant ces informations de nature confidentielle;
	(8) considérant que les essais cliniques représentent une opération complexe, en général d'une durée supérieure à une ou plusieurs années, faisant intervenir le plus souvent de nombreux protagonistes et plusieurs sites d'investigation qui sont fréquemment répartis dans plusieurs États membres; que les pratiques actuelles des États membres divergent sensiblement quant aux modalités de commencement et de conduite des essais cliniques et quant au degré très variable d'exigences requises pour les mener à bien, et que, dès lors, il en résulte des retards et des complications préjudiciables à leur conduite effective sur le territoire communautaire; que, en conséquence, il apparaît nécessaires d'harmoniser ces pratiques en vue de les simplifier et d'en abréger la durée grâce à l'établissement d'une procédure claire et transparente et à la création de conditions propices à une coordination efficace de ces essais cliniques par les instances concernées dans la Communauté, lesquelles sont de nature à favoriser la réalisation du marché intérieur;
considérant que les principes des bonnes pratiques de fabrication doivent s'appliquer aux médicaments expérimentaux et qu'il convient de prévoir des dispositions spéciales pour l'étiquetage de ces médicaments;	(9)
considérant que la vérification de la conformité aux bonnes pratiques et le contrôle des données, des informations et des documents en vue de confirmer qu'ils ont été correctement produits, enregistrés et communiqués, sont indispensables pour justifier la participation d'êtres humains aux essais cliniques; que les participants à un essai doivent consentir à ce que les informations personnelles les concernant soient examinées, lors des inspections, par les autorités compétentes et les personnes dûment autorisées, étant entendu que ces informations personnelles seront traitées de façon strictement confidentielle et ne seront pas rendues publiques;	(10)
considérant que la présente directive est applicable sans préjudice des dispositions de la directive 95/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 24 octobre 1995 relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données [1];	(11)
considérant qu'il est également nécessaire de prévoir la surveillance des effets indésirables survenant lors des essais cliniques, au moyen des procédures communautaires de surveillance (pharmacovigilance), afin de garantir l'arrêt immédiat de tout essai clinique comportant un niveau de risque inacceptable;	(12)

[1] JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

PROPOSITION INITIALE

considérant que la conduite des essais cliniques doit faire régulièrement l'objet d'une adaptation au progrès scientifique et technique, afin d'assurer la protection optimale des participants aux essais; qu'il est, par conséquent, nécessaire de mettre en place une procédure rapide pour adapter au progrès technique les exigences applicables à la conduite des essais cliniques, tout en garantissant une étroite coopération entre la Commission et les États membres, au sein d'un «comité pour l'adaptation au progrès technique des directives relatives à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur pharmaceutique».

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

CHAPITRE I

Champ d'application et définitions

Article premier

1. La présente directive concerne les essais cliniques de médicaments tels que définis à l'article 1er de la directive 65/65/CEE [1], y compris les essais multicentriques, à l'exclusion des essais cliniques informels.

2. Les bonnes pratiques cliniques (BPC) constituent une norme internationale de qualité éthique et scientifique pour la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais auxquels participent des êtres humains. Le respect de cette norme garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, conformément aux principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki (1964), ainsi que la crédibilité des résultats des essais.

3. Les principes et lignes directrices des bonnes pratiques cliniques sont adoptés sous la forme d'une directive dont les États membres sont destinataires, conformément à la procédure définie à l'article 2 *quater* de la directive 75/318/CEE. La Commission publie des lignes directrices détaillées conformes à ces principes et, au besoin, les révise pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

4. Tous les essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, sont conçus, mis en œuvre et notifiés conformément aux principes des bonnes pratiques cliniques.

[1] JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

PROPOSITION MODIFIÉE
(Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)

(13) considérant que la conduite des essais cliniques doit régulièrement faire l'objet d'une adaptation aux progrès scientifiques et techniques, afin d'assurer la protection optimale des participants aux essais cliniques; qu'il est, par conséquent, nécessaire de mettre en place une procédure rapide pour adapter à ces progrès les exigences applicables à la conduite de ces essais, tout en garantissant une étroite coopération entre la Commission et les États membres, au sein d'un «comité permanent des médicaments à usage humain»,

ONT ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Champ d'application

Article premier

1. La présente directive a pour objet de fixer les dispositions relatives à la mise en œuvre de bonnes pratiques cliniques lors de la conduite, sur des êtres humains, d'essais cliniques, y compris d'essais multicentriques, destinés à la mise au point de médicaments tels que ces derniers sont définis par l'article 1er de la directive 65/65/CEE [1]. Les essais cliniques non interventionnels sont exclus du champ d'application de la présente directive.

2. Les bonnes pratiques cliniques constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique qui, reconnues au plan international, doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, l'enregistrement et la notification des essais cliniques auxquels des êtres humains participent. Le respect de ces bonnes pratiques garantit la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants à des essais cliniques, conformément aux principes énoncés dans la déclaration d'Helsinki de 1964 amendée, ainsi que la crédibilité des résultats des essais cliniques.

3.

4.

[1] JO L 281 du 23.11.1995, p. 31.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
	Définitions
Article 2	*Article 2*
Aux fins de la présente directive, les définitions suivantes sont applicables:	Aux fins de la présente directive, les définitions suivantes sont applicables:
«événement indésirable»: toute manifestation clinique chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;	1) «essai clinique»: toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un seul site ou sur plusieurs sites au cours de la durée de ces essais cliniques;
«effet indésirable»: toute réaction fâcheuse et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;	2) «essai clinique multicentrique»: essai clinique réalisé selon un même protocole mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs, les sites de l'essai pouvant se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers;
«essai clinique»: toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. Sont compris les essais cliniques réalisés sur un site unique ou sur des sites multiples, dans un ou plusieurs États membres, à l'exception des essais informels;	3) «essai clinique non interventionnel»: essai clinique pour lequel la sélection des participants, la prescription des médicaments, les examens effectués ou le suivi médical et biologique des participants, relèvent de la pratique médicale courante.
«comité d'éthique»: organe indépendant composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé;	4) «médicament expérimental»: principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
«inspection»: activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, des installations, des enregistrements, des systèmes d'assurance de qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter;	5) «promoteur»: personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique.
«médicament expérimental»: principe actif sous forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans un essai clinique, y compris les produits bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, mais utilisés ou formulés (présentation ou conditionnement) différemment de la forme autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme autorisée;	6) «investigateur»: personne responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal;
«investigateurs»: personne responsable de la conduite de l'essai clinique sur un site. Si, sur un site, l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur est responsable de l'équipe et peut être appelé investigateur principal;	7) «brochure pour l'investigateur»: ensemble des données cliniques ou non, concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'être humain;
«brochure de l'investigateur»: ensemble des données cliniques ou non concernant le ou les médicaments expérimentaux, et qui sont pertinentes pour l'étude de ce(s) produit(s) chez l'homme;	8) «protocole»: document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai, le terme protocole recouvrant le protocole, ses versions successives et ses modifications;
«essai multicentrique»: essai clinique réalisé selon un même protocole mais sur des sites différents et donc par plusieurs investigateurs. Les sites de l'essai peuvent se trouver dans un seul État membre, dans plusieurs États membres et/ou dans des États membres et des pays tiers;	9) «participant»: personne qui prend part à un essai clinique, qu'elle reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin en recevant un placebo ou un autre médicament;
«essai informel»: essai clinique pour lequel la sélection des participants, la prescription des médicaments, les examens effectués ou le suivi médical et biologique des participants relève de la pratique courante de la médecine;	10) «consentement éclairé»: décision de prendre part à un essai clinique arrêtée de son plein gré et par écrit, après avoir été dûment éclairé de tous ses tenants et aboutissants, par tout participant majeur et responsable, ou, suivant le cas, par les parents ou le tuteur ou le représentant légal, en lieu et place des participants mineurs et des participants incapables majeurs;

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
«protocole»: document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications;	11) «comité d'éthique»: organe indépendant composé de professionnels de la santé et de membres non médecins, chargé de préserver les droits, la sécurité et le bien-être des participants à un essai et de rassurer le public à ce sujet, notamment en formulant un avis sur le protocole d'essai, l'aptitude des investigateurs et l'adéquation des installations, ainsi que sur les méthodes et les documents à utiliser pour informer les participants aux essais en vue d'obtenir leur consentement éclairé;
«événement ou effet indésirable grave»: événement indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation (obligatoire) ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap/une incapacité importants ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;	12) «inspection»: activité menée par une autorité compétente et consistant à procéder à l'examen officiel des documents, des installations, des enregistrements, des systèmes d'assurance de qualité et de tout autre élément qui, de l'avis de l'autorité compétente, ont trait à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur le site de l'essai, dans les locaux du promoteur et/ou de l'organisme de recherche sous-traitant ou dans tout autre établissement que l'autorité compétente juge nécessaire d'inspecter;
«promoteur»: personne, entreprise, institut ou organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique;	13) «événement indésirable»: toute manifestation clinique chez un patient ou un participant à un essai clinique traité par un médicament, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement;
«participant»: personne qui participe à un essai clinique, qu'il reçoive le médicament expérimental ou serve de témoin;	14) «effet indésirable»: toute réaction fâcheuse et non désirée à un médicament expérimental, quelle que soit la dose administrée;
«effet indésirable inattendu»: effet indésirable non décrit dans la brochure de l'investigateur ou dans le résumé des caractéristiques du produit, s'il existe.	15) «événement indésirable grave ou effet indésirable grave»: événement indésirable ou effet indésirable qui, quelle que soit la dose, entraîne la mort, met en danger la vie du participant, nécessite une hospitalisation obligatoire ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables, ou bien, se traduit par une anomalie, une malformation congénitales;
	16) «effet indésirable inattendu»: effet indésirable non décrit par la brochure pour l'investigateur ou par le résumé des caractéristiques du produit dans le cas d'un médicament déjà autorisé.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
CHAPITRE II	
Protection des participants aux essais	**Protection des participants aux essais cliniques**
Article 3	*Article 3*
1. La présente directive s'applique sans préjudice des dispositions nationales concernant la protection des participants à des essais cliniques.	1. La présente directive s'applique sans préjudice des dispositions nationales relatives à la protection des participants à des essais cliniques dès lors que ces dispositions ont une portée plus large que celles de la présente directive et pour autant qu'elles soient conformes aux procédures et délais prévus par cette dernière.
2. Un essai clinique ne peut être entrepris que si les risques qu'il fait courir au participant ne sont pas disproportionnés par rapport aux avantages qu'il est susceptible de présenter pour la recherche médicale. Le droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale, ainsi que de sa vie privée sont garantis.	2. Un essai clinique ne peut être entrepris que si, notamment: a) les risques qu'il fait courir au participant ne sont pas disproportionnés au regard des avantages escomptés pour la santé humaine; b) sont garantis le droit du participant au respect de son intégrité physique et mentale tout comme le droit du participant à la vie privée; c) le participant a donné son consentement éclaire en bonne et due forme; d) le participant peut, à tout moment et sans qu'il encourt aucun préjudice de ce fait, se retirer de l'essai clinique du fait de la révocation de son consentement éclairé tel que défini à l'article 2.
3. Les soins médicaux dispensés aux participants et les décisions médicales prises en leur nom sont de la responsabilité d'un médecin dûment qualifié ou, le cas échéant, d'un dentiste qualifié.	3.
4. Le participant à un essai clinique dispose d'un point de contact, indépendant de l'équipe d'investigateurs, auprès duquel il peut obtenir de plus amples informations.	4. Sous la responsabilité du promoteur qui s'organise en conséquence, le participant à un essai clinique dispose d'un point de contact, indépendant de l'équipe d'investigateurs, auprès duquel il peut obtenir de plus amples informations concernant le déroulement de l'essai clinique lorsque celui-ci est susceptible de l'affecter personnellement.
Avis du comité d'éthique	**Avis du comité d'éthique**
Article 4	*Article 4*
1. La fonction et la responsabilité d'un comité d'éthique sont de préserver les droits, la sécurité et le bien-être de tous les participants à des essais cliniques.	1. En vue de la mise en œuvre des essais cliniques visés par la présente directive, les États membres prennent les mesures nécessaires à la mise en place et au fonctionnement de comités d'éthique tels que définis à l'article 2.
	2. Le comité d'éthique est tenu d'émettre son avis avant le commencement de tout essai clinique au sujet duquel il a été sollicité.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
Pour formuler un avis sur un essai clinique, le comité d'éthique prend au minimum en considération la pertinence de l'essai et de sa conception, le protocole, l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs, la qualité des installations, l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à communiquer aux personnes, à leurs proches, à leurs tuteurs et, le cas échéant, à leurs représentants légaux dans le but d'obtenir un consentement éclairé, les dispositions prévues pour le traitement/ l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique, et toutes assurances ou indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur, ainsi que les modalités de rétribution ou d'indemnisation des personnes participant à l'essai.	3. Le comité d'éthique formule son avis en prenant en compte, notamment, les éléments décrits ci-après: a) la pertinence de l'essai clinique et de sa conception; b) le protocole; c) l'aptitude de l'investigateur et de ses collaborateurs; d) la qualité des installations; e) l'adéquation et l'exhaustivité des informations écrites à fournir aux participants, à leurs proches, à leurs tuteurs et, le cas échéant, à leurs représentants légaux, dans le but de formuler le consentement éclairé; f) les dispositions prévues en vue de la réparation, de l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à l'essai clinique; g) toutes les assurances ou les indemnités couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur; h) les modalités de rétribution ou d'indemnisation des investigateurs et des participants à l'essai clinique.
2. L'avis d'un comité d'éthique doit être émis avant le commencement d'un essai clinique.	(voir le paragraphe 2)
3. Pour obtenir l'avis d'un comité d'éthique, il faut déposer une demande accompagnée d'une documentation. L'avis du comité est communiqué par écrit au postulant dans un délai de trente jours à compter de la date de réception d'une demande en bonne et due forme.	4. Pour obtenir l'avis d'un comité d'éthique, le promoteur dépose auprès de ce dernier une demande d'avis accompagnée d'une documentation circonstanciée relative à l'essai clinique envisagé. Dans un délai maximal de trente jours suivant le dépôt officiel de la demande d'avis, le comité d'éthique communique son avis motivé au promoteur ainsi qu'à l'autorité compétente de l'État membre concerné.
4. Pendant cette période, le comité d'éthique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies. Dans ce cas, le comité dispose de trente jours supplémentaires pour donner son avis.	5. Pendant la période d'examen de la demande d'avis, le comité d'éthique ne peut formuler qu'une seule demande de renseignements en complément des informations déjà fournies par le promoteur. Dans ce cas-là, le comité d'éthique dispose, à compter de la réception de ces renseignements complémentaires, de trente jours supplémentaires afin de donner son avis définitif sur l'essai clinique envisagé.
Article 5	*Article 5*
1. Les États membres définissent une procédure prévoyant la formulation d'un seul avis de comité d'éthique par État membre. Pour les essais cliniques multicentriques réalisés dans plusieurs États membres, un avis unique est émis pour chaque État membre suivant cette même procédure.	1. Pour les essais cliniques multicentriques limités au territoire d'un seul État membre, les États membres définissent une procédure prévoyant la formulation d'un avis unique de comité d'éthique pour cet État membre. Dans le cas d'essais cliniques multicentriques intéressant plusieurs États membres à la fois, il y a autant d'avis uniques de comité d'éthique que d'États membres concernés par cet essai clinique.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
2. En outre, les États membres peuvent prévoir que le comité d'éthique émette un avis sur les installations et possibilités de chaque site, eu égard à l'essai clinique envisagé. Dans un délai de quinze jours à compter de la date de réception de l'avis visé au paragraphe 1, le comité d'éthique du site émet un avis qui autorise ou non la conduite de l'essai sur le site en question.	2. Les États membres peuvent prévoir, dans le cas d'un essai clinique multicentrique, que le comité d'éthique d'un centre en particulier parmi tous les centres impliqués dans cet essai clinique multicentrique, émette un avis portant uniquement sur les installations et la capacité de ce centre particulier à le conduire. Le comité d'éthique de ce centre particulier dispose d'un délai maximal de quinze jours, à compter de la date de réception de l'avis visé au paragraphe 1 précédent, pour émettre son propre avis dûment motivé: si cet avis est négatif, l'essai clinique ne peut se dérouler sur ce seul centre, sans préjudice, ni de la situation prévalant dans les autres centres concernés, ni de l'avis visé au paragraphe 1 précédent.
Article 6	
La Commission, en concertation avec les États membres et les parties concernées, formule des indications détaillées concernant la présentation de la demande et les documents à fournir pour solliciter l'avis du comité d'éthique, ainsi que les garanties appropriées pour assurer la protection des données personnelles, en particulier en ce qui concerne les informations communiquées aux participants à l'essai.	
CHAPITRE III	
Commencement d'un essai clinique	**Commencement d'un essai clinique**
Article 7	*Article 7*
	Les États membres prennent les mesures nécessaires pour que le commencement d'un essai clinique s'effectue suivant la procédure décrite ci-après.
1. Avant le commencement d'un essai clinique, le promoteur dépose une demande auprès des États membres où l'essai doit avoir lieu.	1. Avant le commencement de tout essai clinique, le promoteur est tenu de procéder, auprès de l'autorité compétente du ou des États membres où il envisage la conduite d'un essai clinique, à une notification en ce sens, dans le même temps où il dépose la demande d'avis visée au paragraphe 4 de l'article 4.
2. Les États membres autorisent les promoteurs à commencer les essais cliniques dès que le comité d'éthique a émis un avis favorable. Ils peuvent toutefois décider que certains essais relèveront des dispositions du paragraphe 3.	2. Le promoteur ne peut commencer un essai clinique qu'après la délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique et si, dans le délai de trente jours à compter de la date de réception de la notification visée au paragraphe 1 précédent, les autorités compétentes de l'État membre concerné n'ont pas signifié au promoteur d'objections motivées.
3. Dans le cas d'essais cliniques non couverts par les dispositions du paragraphe 2, les États membres autorisent le promoteur à commencer les essais au terme d'une période de trente jours à compter de la date de réception d'une demande en bonne et due forme, à moins que des objections motivées n'aient été notifiées dans ce délai.	

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
Dans un délai de trente jours à compter de la réception desdites objections motivées, le promoteur peut, une fois et une seule, modifier sa demande afin de prendre en compte les objections exposées dans la notification. Si le promoteur ne modifie pas sa demande comme prévu, la demande est considérée comme rejetée.	Dans le cas contraire et, dans un délai de trente jours à compter de la réception d'objections motivées émanant des autorités compétentes de l'État membre concerné, le promoteur peut, une fois et une seule, modifier le contenu de la notification visée au paragraphe 1 du présent article afin de prendre en compte les objections qui lui ont été signifiées. Si le promoteur ne modifie pas en conséquence ladite notification, cette dernière est alors considérée comme rejetée et l'essai clinique ne peut commencer.
	3. Dans le cas d'essais cliniques de médicaments expérimentaux répondant aux caractéristiques des médicaments définies par la partie A de l'annexe du règlement (CEE) nº 2309/93, en particulier les produits destinés à la thérapie génique et les produits destinés à la thérapie cellulaire, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments est destinataire en copie de la notification visée au paragraphe 1 du présent article, ou de ladite notification modifiée en application de dispositions du paragraphe 2 du présent article. Dans le cas d'essais cliniques de médicaments expérimentaux susceptibles de répondre aux caractéristiques des médicaments définies par la partie B de l'annexe du règlement (CEE) nº 2309/93, le promoteur a la faculté de transmettre à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments la notification visée au paragraphe 1 du présent article, ou ladite notification modifiée en application des dispositions du paragraphe 2 du présent article.
	4. Toutefois, sont soumis à une autorisation écrite préalable à leur commencement les essais cliniques de médicaments visés à la partie A de l'annexe du règlement (CEE) nº 2309/93 ainsi que tous autres médicaments répondant à des caractéristiques particulières qui sont définies et arrêtées sous la forme d'une directive adoptée conformément à la procédure prévue par l'article 2 *quater* de la directive 75/318/CEE. Cette autorisation de commencement est octroyée, par les autorités compétentes des États membres, dans un délai de soixante jours à compter de la date de réception de la notification visée au paragraphe 1 du présent article et, après la délivrance d'un avis favorable de la part du comité d'éthique, sans préjudice de la procédure applicable en cas d'objections visées au paragraphe 2 du présent article. Le promoteur est destinataire de ladite autorisation de commencement de l'essai clinique. Le comité d'éthique et l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments sont informés de l'octroi de cette autorisation.
4. Les modifications apportées au protocole sont notifiées aux États membres. Si aucune objection n'est soulevée dans un délai de trente jours, ces modifications sont considérées comme acceptées. Si des objections sont soulevées, la procédure visée au paragraphe 3 s'applique.	(voir l'article 8 nouveau, paragraphe 1)
5. Par dérogation au paragraphe 4, le promoteur peut prendre des mesures urgentes de sécurité afin de protéger les participants à un essai contre un danger immédiat.	(voir l'article 8 nouveau, paragraphe 1)

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
6. Dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la fin d'un essai clinique, le promoteur informe les États membres que l'essai clinique est terminé. Ce délai est ramené à quinze jours en cas d'arrêt anticipé de l'essai.	(voir l'article 8 nouveau, paragraphe 3)
7. La Commission, en concertation avec les États membres, formule des indications détaillées concernant la présentation et le contenu des demandes ainsi que les documents à fournir sur la qualité et la fabrication du médicament expérimental, les essais toxicologiques et pharmacologiques, le protocole et les informations cliniques relatives au médicament expérimental, notamment la brochure de l'investigateur, en plus de la notification de fin d'essai clinique.	5. En concertation avec les États membres, la Commission formule des indications détaillées concernant la présentation et le contenu de la notification visée au paragraphe 1 du présent article, ainsi que les documents, à fournir à l'appui de cette notification, portant sur la qualité et la fabrication du médicament expérimental, les essais toxicologiques et pharmacologiques, le protocole et les informations cliniques relatives au médicament expérimental, notamment la brochure pour l'investigateur, en plus de la déclaration de fin de l'essai clinique.
	Conduite d'un essai clinique
	Article 8
	(nouveau)
	La conduite d'un essai clinique peut être modifiée suivant les modalités décrites ci-après.
	1. Après le commencement de l'essai clinique, le promoteur peut apporter, au protocole, des modifications substantielles qui sont de nature: à présenter des incidences sur la sécurité des participants, à changer les critères d'évaluation scientifiques, les critères d'inclusion ou d'exclusion des participants, le nombre des participants, la durée du traitement, les doses de médicaments expérimentaux ainsi que les examens cliniques et biologiques effectués dans le cadre du suivi des participants. Dans ce cas, le promoteur notifie les raisons et le contenu de ces modifications aux autorités compétentes du ou des États membres concernés et en informe le ou les comité(s) d'éthique concerné(s) ainsi que L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments lorsque l'essai clinique en question répond aux prescriptions du premier alinéa du paragraphe 4 de l'article 7. Sur la base des éléments visés au paragraphe 3 de l'article 4 et dans le respect des prescriptions de l'article 5, le comité d'éthique rend un avis sur la proposition de modification dans un délai maximal de trente jours à compter de sa saisine. Si cet avis n'est pas favorable, le promoteur ne peut pas mettre en œuvre la modification du protocole. Si l'avis du comité d'éthique est favorable et si, dans un délai maximal de trente jours à compter de la notification des modifications substantielles précitées, les autorités compétentes des États membres n'ont pas émis d'objections motivées à l'encontre de ces modifications, le promoteur poursuit la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié. Dans le cas contraire, soit le promoteur tient compte de ces objections et adapte, en conséquence, la modification envisagée du protocole, soit il retire sa proposition de modification.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
	Dans le cas des essais cliniques soumis à l'autorisation écrite préalable visée au paragraphe 4 de l'article 7, le promoteur ne peut poursuivre la conduite de l'essai clinique en suivant le protocole modifié que si le comité d'éthique a rendu un avis favorable et si les autorités compétentes des États membres ont délivré une nouvelle autorisation tenant compte de ces modifications.
	2. Sans préjudice des dispositions du paragraphe 1 précédent, le promoteur prend, du fait des circonstances, notamment la survenue d'effets ou d'événements indésirables inattendus, les mesures urgentes de sécurité appropriées afin de protéger les participants à un essai clinique contre un danger immédiat. Le promoteur informe les autorités compétentes de ces mesures ainsi que le comité d'éthique.
	3. Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la fin d'un essai clinique, le promoteur avise les autorités compétentes du ou des États membres concernés ainsi que le comité d'éthique, que l'essai clinique est terminé. Lorsque l'arrêt de l'essai clinique doit être anticipé, ce délai est ramené à quinze jours et les raisons qui le motivent clairement exposées.
Échange d'informations	**Échange d'informations**
Article 8	*Article 9* (ex article 8)
1. Les États membres sur le territoire desquels l'essai a lieu introduisent des données extraites de la demande initiale, d'éventuelles modifications et la notification de fin d'essai clinique dans une base de données accessible uniquement aux États membres, à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et à la Commission.	1. Les États membres, sur le territoire desquels l'essai clinique a lieu, introduisent dans une base européenne de données accessible uniquement aux autorités compétentes des États membres, à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et à la Commission, des données extraites de la notification visée au paragraphe 1 de l'article 7, d'éventuelles modifications apportées à cette notification, conformément aux dispositions du paragraphe 2 de l'article 7, d'éventuelles modifications apportées au protocole, conformément aux dispositions du paragraphe 1 de l'article 8, l'avis favorable du comité d'éthique, ainsi que la déclaration de fin de l'essai clinique.
2. À la demande d'un État membre ou de la Commission, l'autorité compétente à laquelle l'essai a été notifié fournit tous les renseignements complémentaires concernant l'essai clinique en question.	2. À la demande d'un État membre, de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ou de la Commission, l'autorité compétente à laquelle a été adressée la notification visée au paragraphe 1 de l'article 7 fournit tous les renseignements complémentaires autres que ceux déjà introduits dans la base européenne de données concernant l'essai clinique en question.
3. Dans le cas d'essais cliniques multicentriques réalisés dans plusieurs États membres, si des différences sont observées d'un État membre à l'autre, la Commission peut demander aux États membres concernés d'indiquer les raisons de ces différences, lesquelles seront examinées par tous les États membres.	3. Dans le cas d'essais cliniques multicentriques impliquant plusieurs États membres, si des différences portant sur les conditions de commencement ou de mise en œuvre de l'essai clinique sont observées d'un État membre à l'autre, la Commission peut demander aux États membres concernés d'indiquer les raisons de ces différences, lesquelles seront examinées par tous les États membres dans le cadre d'une concertation organisée par la Commisison avec le concours de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
4. La Commission, en concertation avec les États membres, formule des indications détaillées concernant les données à introduire dans cette base de données ainsi que les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données.	4. En concertation avec les États membres, la Commission formule des indications détaillées concernant les données à introduire dans cette base européenne de données dont elle assure le fonctionnement avec le concours de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, ainsi que les méthodes à utiliser pour l'échange, par voie électronique, de ces données. Ces indications détaillées sont élaborées dans le strict respect de la confidentialité des données.
	Infractions
Article 9	*Article 10* (ex article 9)
1. Si un État membre estime que les conditions de la demande ne sont plus réunies ou s'il dispose de nouvelles informations faisant naître un doute quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'essai, cet État membre peut suspendre ou interdire l'essai. Dans ce cas, il en informe immédiatement les autres États membres et la Commission.	1. Si un État membre a des raisons objectives de considérer que les conditions de la notification visée au paragraphe 1 de l'article 7 ne sont plus réunies ou s'il détient des informations qui suscitent des doutes quant à la sécurité ou au bien-fondé scientifique de l'essai clinique, cet État membre peut procéder à la suspension ou à l'interdiction de l'essai clinique en question qu'il signifie au promoteur.
L'État membre informe les autres États membres et la Commission des décisions prises et des raisons qui ont motivé ces décisions.	Dans ce cas, l'État membre concerné informe immédiatement les autres États membres, le comité d'éthique concerné, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments ainsi que la Commission de sa décision de suspension ou d'interdiction et des raisons qui l'ont motivée.
2. Si un État membre estime que le promoteur ou l'investigateur ne remplit plus les obligations qui lui incombent, il en informe immédiatement les autres États membres et la Commission en précisant les raisons et en exposant le plan d'action envisagé.	2. Si un État membre a des raisons objectives de considérer que le promoteur ou l'investigateur ne répond plus aux obligations qui lui incombent, il l'en informe immédiatement et lui expose le plan d'action qu'il estime nécessaire de mettre en œuvre pour remédier à cet état de fait. L'État membre concerné informe immédiatement le comité d'éthique, les autres États membres et la Commission de ce plan.
L'État membre informe immédiatement la Commission du déclenchement de toute procédure d'infraction.	3. Si, en raison de l'inobservance des dispositions régissant la conduite d'un essai clinique, un État membre est amené à entamer une procédure administrative ou bien judiciaire à l'encontre du promoteur ou de l'investigateur, il en informe immédiatement les autres États membres, la Commission ainsi que, le cas échéant, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.
CHAPITRE IV	
Fabrication, importation et étiquetage des médicaments expérimentaux	**Fabrication et importation des médicaments expérimentaux**
Article 10	*Article 11* (ex article 10)
1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la fabrication et l'importation des médicaments expérimentaux soient soumises à l'autorisation visée à l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil [1].	1. Les États membres prennent toutes les mesures appropriées pour que la fabrication, soit sur le territoire d'un État membre, soit qu'elle ait eu lieu sur celui d'un pays tiers, de médicaments expérimentaux utilisés dans un essai clinique conduit dans la Communauté européenne, réponde aux prescriptions de la directive 91/356/CEE de la Commission [1] relative aux principes de bonnes pratiques de fabrication des médicaments ainsi qu'aux textes qui s'y rapportent.

[1] JO L 147 du 9.6.1975, p. 13.

[1] JO L 193 du 17.7.1991, p. 30.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
2. Les chapitres IV et V de la directive 75/319/CEE sont applicables aux médicaments expérimentaux.	2. Les États membres autorisent l'importation en provenance de pays tiers et leur libre circulation sur le territoire communautaire de médicaments expérimentaux si la personne qualifiée visée au paragraphe 3 suivant peut certifier que le contrôle de qualité et la libération du lot correspondant ont été menés conformément aux dispositions du paragraphe 1 précédent.
3. Toute personne qui entreprend, en ce qui concerne les médicaments expérimentaux, les activités de la personne visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE dans un État membre, au moment où la présente directive entre en vigueur dans cet État membre, mais sans remplir les conditions prévues aux articles 23 et 24 de la directive 75/319/CEE, est autorisée à poursuivre ces activités aux fins de fabrication de médicaments expérimentaux dans l'État membre concerné.	3. Toute personne qui, au moment où la présente directive entre en vigueur dans l'État membre où elle se trouve, entreprend, s'agissant des médicaments expérimentaux, les activités de la personne qualifiée visée par l'article 21 de la directive 75/319/CEE du Conseil [1] mais, sans toutefois remplir les conditions prévues par les articles 23 et 24 de la directive 75/319/CEE cette personne est autorisée à poursuivre ces activités concernant la fabrication de médicaments expérimentaux dans l'État membre concerné.
	Étiquetage
Article 11	*Article 12* (ex article 11)
1. Les renseignements devant figurer, au moins dans la ou les langues nationales, sur l'emballage extérieur des médicaments expérimentaux ou, à défaut d'emballage extérieur, sur le conditionnement primaire, sont publiés par la Commission dans le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments expérimentaux, qui doit être adopté en application de l'article 19 *bis de la directive 75/319/CEE.*	
CHAPITRE V	
Conformité	**Conformité aux bonnes pratiques cliniques**
Article 12	*Article 13* (ex article 12)
1. Des inspecteurs communautaires, désignés par les États membres, effectuent des inspections au nom de la Communauté sur les sites pertinents, notamment sur le site d'essai et sur le site de fabrication, dans tout laboratoire utilisé pour l'essai et/ou dans les locaux du promoteur, afin de vérifier leur conformité aux dispositions des bonnes pratiques cliniques.	1. En vue de vérifier le respect des dispositions relatives aux bonnes pratiques cliniques, les États membres désignent à cet effet des inspecteurs chargés de procéder à l'inspection des lieux concernés par la conduite d'un essai clinique, en particulier: le ou les sites où se déroule l'essai clinique, le site de fabrication du médicament expérimental, tout laboratoire d'analyses utilisé pour l'essai clinique et/ou les locaux du promoteur si ces analyses y sont effectuées. Les inspections sont diligentées par un État membre qui en informe l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments; elles sont effectuées, au nom de la Communauté et leurs résultats sont reconnus par tous les autres États membres. La coordination de ces inspections est assurée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.
2. À la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi. Ce rapport pourra être consulté, sur demande, par le promoteur, par tout autre État membre ou par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.	2. À la suite de l'inspection, un rapport d'inspection est établi et adressé au promoteur. Une copie de ce rapport est adressée à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Sur demande motivée, ce rapport peut être consulté par: l'investigateur, le comité d'éthique, tout autre État membre et la Commission.

[1] JO L 147 du 9.6.1975, p. 3.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
3. Si des différences sont observées d'un État membre à l'autre en ce qui concerne la conformité aux dispositions de la présente directive, la Commission peut demander une nouvelle inspection. La coordination des inspections est assurée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.	3. Saisie par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, la Commission peut demander une nouvelle inspection si la vérification de la conformité aux dispositions de la présente directive fait apparaître des différences d'un État membre à l'autre.
4. Sous réserve des accords qui ont pu être passés entre la Communauté et des pays tiers, la Commission peut, sur demande motivée d'un État membre ou de sa propre initiative, exiger une inspection sur le site d'essai et/ou dans les locaux du promoteur et/ou chez le fabricant établis dans un pays tiers. Cette inspection est effectuée par des inspecteurs dûment qualifiés de la Communauté.	
5. La Commission, en concertation avec les États membres, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et les parties concernées, formule des lignes directrices détaillées concernant la documentation, les méthodes d'archivage, les qualifications des inspecteurs et les procédures d'inspection nécessaires pour démontrer la conformité à la présente directive.	5. En concertation avec les États membres, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et les parties concernées, la Commission élabore des lignes directrices détaillées concernant la documentation se rapportant à l'essai clinique, laquelle constitue le dossier permanent de l'essai, les méthodes d'archivage, la qualification des inspecteurs et les procédures d'inspection destinées à vérifier la conformité de l'essai clinique en question à la présente directive ainsi qu'aux textes pris pour son application.
CHAPITRE VI	
Notification des événements indésirables	**Notification des événements indésirables**
Article 13	*Article 14* (ex article 13)
1. L'investigateur notifie immédiatement au promoteur tous les événements indésirables graves, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ou dans la brochure de l'investigateur comme ne nécessitant pas une notification immédiate. La notification immédiate est suivie de rapports écrits détaillés. Dans cette notification comme dans les rapports ultérieurs, les participants à l'essai sont identifiés par un numéro de code.	
2. Les événements indésirables et/ou les résultats d'analyse anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour les évaluations de la sécurité sont notifiés au comité d'éthique et au promoteur, conformément aux exigences de notification et dans les délais spécifiés dans le protocole.	
3. En cas de décès d'un participant à un essai clinique, l'investigateur communique au promoteur et au comité d'éthique tous les renseignements complémentaires demandés.	

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
	4. Le promoteur tient des registres détaillés de toutes les suspicions d'événements indésirables qui lui sont notifiées par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit.
	Notification des effets indésirables *Article 15* (ex article 13 paragraphes 4, 6 et 7)
4. Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les effets indésirables inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible à l'État membre sur le territoire duquel l'effet s'est produit mais, en tout état de cause, dans un délai maximal de sept jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois d'un cas de ce type. Tous les autres effets indésirables graves qui n'ont pas entraîné ou ne peuvent entraîner la mort sont notifiés, le plus rapidement possible, mais dans un délai maximal de quinze jours. Le promoteur informe également les autres investigateurs.	1. Le promoteur s'assure que toutes les informations importantes concernant les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné ou pouvant entraîner la mort d'un participant à un essai clinique sont enregistrées et notifiées le plus rapidement possible à l'État membre sur le territoire duquel l'effet s'est produit, en tout état de cause, dans un délai maximal de sept jours à compter du moment où le promoteur a eu connaissance pour la première fois d'un cas de ce type. Tous les autres effets indésirables graves inattendus qui n'ont pas entraîné ou ne peuvent entraîner la mort d'un participant sont notifiés par le promoteur, le plus rapidement possible, dans un délai maximal de quinze jours à l'État membre sur le territoire duquel cet effet s'est produit ainsi qu'au comité d'éthique. Le promoteur informe également tous les autres investigateurs des effets indésirables graves et inattendus du médicament.
5. En outre, le promoteur tient des registres détaillés de toutes les suspicions d'événements indésirables qui lui sont notifiées par le ou les investigateurs. Ces registres sont remis aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est réalisé.	(voir l'article 14 nouveau, paragraphe 4)
6. Tous les ans au moins pendant l'essai clinique, le promoteur fournit aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est réalisé, une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus dans l'ensemble de l'étude, ainsi qu'un bilan concernant la sécurité des personnes participant à l'essai.	2. Une fois par an pendant toute la durée de l'essai clinique, le promoteur fournit aux États membres sur le territoire desquels l'essai clinique est conduit une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenus au cours de cette durée, ainsi qu'un bilan concernant la sécurité des participants à l'essai clinique.
7. Chaque État membre s'assure que toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus d'un médicament expérimental survenus sur son territoire, qui ont été portées à sa connaissance, sont enregistrées et immédiatement notifiées à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, au plus tard quinze jours après réception des informations. L'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments informe les autorités compétentes des autres États membres.	3. Chaque État membre s'assure que, au plus tard dans les quinze jours de leur survenue sur son territoire, toutes les suspicions d'effets indésirables graves inattendus visées au paragraphe 2 précédent sont enregistrées et immédiatement portées à sa connaissance, puis notifiées à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments qui en informe aussitôt les autorités compétentes des autres États membres.

PROPOSITION INITIALE	PROPOSITION MODIFIÉE (Le texte est à considérer comme inchangé si aucune formulation ne figure dans la colonne)
	Article 16 (ex 13-8)
8. La Commission, en concertation avec l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, les États membres et les parties concernées, formule des indications détaillées concernant l'établissement, la vérification et la présentation des rapports notifiant les événements/réactions indésirables.	
CHAPITRE VII	
Dispositions générales	**Dispositions générales**
Article 14	*Article 17* (ex article 14)
La présente directive ne préjuge pas de la responsabilité civile et pénale du promoteur ou de l'investigateur.	
Les médicaments utilisés au cours des essais cliniques ne peuvent être vendus à moins que les États membres aient défini avec précision des conditions de vente applicables à des cas exceptionnels. Les États membres notifient ces conditions à la Commission.	
Article 15	*Article 18* (ex article 15)
Toute modification pouvant s'avérer nécessaire pour adapter les dispositions de la présente directive au progrès scientifique et technique est adoptée conformément aux dispositions de l'article 2 *quater* de la directive 75/318/CEE.	
Article 16	*Article 19* (ex article 16)
Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le 1er janvier 1999. Ils en informent immédiatement la Commission.	Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le premier . . . 2001. Ils en informent aussitôt la Commission.
Lorsque les États membres arrêtent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de présentation de cette référence sont arrêtées par les États membres.	
Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.	
Article 17	*Article 20* (ex article 17)
Les États membres sont destinataires de la présente directive.	