

II

(Actos jurídicos preparatorios)

COMISIÓN

Propuesta modificada de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano ⁽¹⁾

(1999/C 161/05)

(Texto pertinente a los fines del EEE)

COM(1999) 193 final — 97/0197(COD)

(Presentada por la Comisión con arreglo al apartado 2 del artículo 189 A del Tratado CE el 27 de abril de 1999)⁽¹⁾ DO C 306 de 8.10.1997, p. 9.

PROPUESTA INICIAL

Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA
UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y, en particular, su artículo 100 A,

Vista la propuesta de la Comisión,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 189 B del Tratado,

Considerando que la Directiva 65/65/CEE del Consejo ⁽¹⁾ establece que en las solicitudes de autorización para la comercialización de un medicamento debe adjuntarse un expediente con información y documentos relativos a los resultados de las pruebas y ensayos clínicos realizados con el producto; que la Directiva 75/318/CEE del Consejo ⁽²⁾ fija normas uniformes sobre compilación y presentación de expedientes;

⁽¹⁾ DO L 22 de 9.2.1965, p. 1.⁽²⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 1.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

Propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

EL PARLAMENTO EUROPEO Y EL CONSEJO DE LA
UNIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y, en particular, su artículo 100 A,

Vista la propuesta de la Comisión ⁽¹⁾,

Visto el dictamen del Comité Económico y Social ⁽²⁾,

De conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 189 B del Tratado CE,

(1)

⁽¹⁾ DO C 306 de 8.10.1997, p. 9.⁽²⁾ DO C 95 de 30.3.1998, p. 1.

PROPUESTA INICIAL

Considerando que la base aceptada para la realización de ensayos clínicos con seres humanos consiste en la versión actual de la Declaración de Helsinki y el proyecto de Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina; que la protección de los sujetos del ensayo se garantiza mediante la evaluación de riesgos basada en experimentos toxicológicos previos a todo ensayo clínico, el examen por parte de los comités éticos, las autoridades de los Estados miembros y la protección de los datos personales;

Considerando que, a fin de lograr una protección óptima de la salud, los recursos asignados a la investigación farmacéutica no deben dilapidarse con pruebas obsoletas o repetitivas en la Comunidad ni en terceros países; que, por lo tanto, la armonización de los requisitos técnicos para el desarrollo de medicamentos debe proseguirse en los foros adecuados, incluida la Conferencia internacional de armonización;

Considerando que, en el caso de los ensayos clínicos multicéntricos realizados en más de un Estado miembro y en los que participan muchos centros de investigación, puede haber retrasos en el inicio del ensayo por la multiplicidad y diversidad de los procedimientos necesarios para recabar los dictámenes de los comités éticos; que, respecto a tales ensayos, un dictamen único de cada Estado miembro afectado reduce los retrasos sin poner en peligro el bienestar de las personas que participan en el ensayo y que puede rechazarse su realización en lugares concretos si las instalaciones no resultan adecuadas;

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

- (2) Considerando que la base aceptada para la realización de ensayos clínicos con seres humanos consiste en la versión actual de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto a la aplicación de la biología y la medicina; que la protección de los sujetos del ensayo se garantiza mediante la evaluación de riesgos basada en experimentos toxicológicos previos a todo ensayo clínico, el examen por parte de los comités éticos, las autoridades competentes de los Estados miembros y la protección de los datos personales;
- (3) Considerando que los Estados miembros deben establecer normas para la protección de las personas que no están en condiciones de dar su consentimiento, como los menores de edad y los mayores incapacitados; que dichas personas no pueden dar libremente su consentimiento para participar en ensayos clínicos y que, por tanto, son sus padres, tutores o representantes legales quienes deben hacerlo por escrito;
- (4)
- (5) Considerando que los medicamentos contemplados en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 del Consejo ⁽¹⁾, entre los que se encuentran los productos destinados a la terapia génica y celular, deben someterse obligatoriamente a una evaluación científica de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, realizada con la colaboración del Comité de especialidades farmacéuticas, para que la Comisión pueda autorizar su comercialización; que dicho Comité puede exigir información exhaustiva sobre los resultados de los ensayos clínicos en los que se fundamente la solicitud de autorización de comercialización y, por consiguiente, sobre la forma en que se han llevado a cabo; que éste puede incluso exigir que el solicitante efectúe ensayos clínicos complementarios; que debe, por tanto, establecerse lo necesario para que dicha Agencia disponga de toda la información relativa a la realización de los ensayos clínicos con dichos medicamentos;

(6)

⁽¹⁾ DO L 214 de 24.8.1993, p. 1.

PROPUESTA INICIAL

Considerando que los Estados miembros donde se realice el ensayo deben disponer de información tanto sobre el inicio como sobre la terminación del ensayo y que los Estados miembros deben intercambiarse información sobre los ensayos clínicos;

Considerando que las normas de correcta fabricación deben aplicarse a los medicamentos en investigación; que deben establecerse disposiciones especiales para el etiquetado de dichos medicamentos;

Considerando que, a fin de justificar la participación de sujetos humanos en los ensayos clínicos es fundamental verificar el cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas y someter a inspección los datos, la información y los documentos para confirmar que se han obtenido, registrado y comunicado de forma adecuada; que la persona que participa en un ensayo debe autorizar el estudio de su información personal durante las inspecciones realizadas por las autoridades competentes y otras personas adecuadamente autorizadas, con la condición de que dicha información personal se considere estrictamente confidencial y no se ponga a disposición del público en general;

Considerando que la presente Directiva se entiende sin perjuicio de la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos ⁽¹⁾;

Considerando que es asimismo necesario establecer disposiciones sobre el seguimiento de las reacciones adversas que se produzcan en los ensayos clínicos mediante unos procedimientos comunitarios de vigilancia (farmacovigilancia), a fin de garantizar el cese inmediato de cualquier ensayo clínico en el que exista un nivel inaceptable de riesgos;

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

- (7) Considerando que los Estados miembros donde se realice el ensayo deben disponer de información sobre el contenido, el inicio y la terminación del ensayo y que todos los demás Estados miembros deben poder disponer de dicha información con vistas al reconocimiento mutuo de las autorizaciones de comercialización del medicamento o medicamentos de que se trate; que debe, por tanto, crearse un banco europeo de datos que recoja dicha información, de carácter confidencial;
- (8) Considerando que los ensayos clínicos constituyen operaciones complejas que suelen durar más de un año y en las que a menudo intervienen numerosos participantes, que se llevan a cabo en diversos centros de investigación situados, por lo general, en varios Estados miembros; que, en la actualidad, las normas relativas al inicio y realización de los ensayos clínicos, así como los requisitos para su correcto desarrollo varían considerablemente de un Estado miembro a otro, lo cual retrasa y dificulta la realización de los mismos en el territorio comunitario; que procede, por tanto, armonizar dichas prácticas con el fin de simplificarlas y abreviarlas estableciendo un procedimiento claro y transparente y creando las condiciones propicias para que las instancias competentes de la Comunidad coordinen los ensayos clínicos de forma eficaz, así como para favorecer la realización del mercado interior;

(9)

(10)

(11)

(12)

⁽¹⁾ DO L 281 de 23.11.1995, p. 31.

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

Considerando que la realización de ensayos clínicos debe adaptarse periódicamente al progreso científico y técnico para garantizar una protección óptima de los sujetos de los ensayos; que, en consecuencia, es necesario introducir un procedimiento rápido de adaptación al progreso técnico de los requisitos relativos a la realización de ensayos clínicos, garantizando una estrecha cooperación entre la Comisión y los Estados miembros dentro de un «Comité permanente de medicamentos de uso humano»,

(13)

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

HAN ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

CAPÍTULO I

Ámbito de aplicación y definiciones**Ámbito de aplicación***Artículo 1**Artículo 1*

1. La presente Directiva trata de los ensayos clínicos, incluidos los ensayos multicéntricos, de medicamentos según la definición del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE, pero excluidos los ensayos clínicos observacionales.

1. La presente Directiva tiene por objeto establecer las disposiciones relativas a la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con sujetos humanos, incluidos los ensayos multicéntricos, de medicamentos según la definición del artículo 1 de la Directiva 65/65/CEE. Quedan excluidos del ámbito de aplicación de la presente Directiva los ensayos clínicos observacionales.

2. Las buenas prácticas clínicas (BPC) son unas normas internacionales de calidad científica y ética relativa al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos en que participen sujetos humanos. El cumplimiento de estas normas garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, según los principios procedentes de la Declaración de Helsinki (1964), así como la credibilidad de los datos del ensayo clínico.

2. Las buenas prácticas clínicas son un conjunto de requisitos éticos y científicos de calidad reconocidos a escala internacional, que deben cumplirse en el diseño, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en que participen sujetos humanos. Su cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, según los principios procedentes de la Declaración de Helsinki de 1964 modificada, así como la credibilidad de los resultados del ensayo clínico.

3. Los principios y directrices de buenas prácticas clínicas se adoptarán en forma de directiva dirigida a los Estados miembros, de acuerdo con el procedimiento contemplado en el artículo 2 *quater* de la Directiva 75/318/CEE. La Comisión publicará directrices detalladas de acuerdo con dichos principios, que serán revisadas en la medida necesaria para tener en cuenta el progreso científico y técnico.

4. Todos los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, serán diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de buenas prácticas clínicas.

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

Artículo 2

A efectos de la presente Directiva se utilizarán las siguientes definiciones:

«Acontecimiento adverso»: cualquier incidencia médica perjudicial para un paciente o sujeto de investigación clínica que haya recibido un medicamento, aunque no tenga relación causal con dicho tratamiento.

«Reacción adversa»: toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación que no guarde relación con la dosis.

«Ensayo clínico»: todo estudio con seres humanos a fin de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos en general de uno o varios medicamentos en investigación, o detectar las posibles reacciones adversas frente a uno o varios medicamentos en investigación, o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios productos en investigación, a fin de determinar su eficacia o seguridad.

Quedan incluidos los ensayos clínicos hechos en uno o varios centros, tanto en uno como en varios Estados miembros, pero se excluyen los ensayos observacionales.

«Comité ético»: organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no médicos, cuya responsabilidad es velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos que participen en un ensayo y proporcionar una garantía pública de dicha protección mediante actividades como la emisión de un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la adecuación de los investigadores, instalaciones y métodos y material que vayan a utilizarse para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

Definiciones

Artículo 2

A efectos de la presente Directiva se utilizarán las siguientes definiciones:

1) «Ensayo clínico»: todo estudio con seres humanos a fin de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos o farmacodinámicos en general de uno o varios medicamentos en investigación, o detectar las posibles reacciones adversas frente a uno o varios medicamentos en investigación, o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios productos en investigación, a fin de determinar su eficacia o seguridad.

Quedan incluidos los ensayos clínicos realizados en uno o varios centros.

2) «Ensayo clínico multicéntrico»: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador. Los centros de ensayo pueden estar situados en un único Estado miembro, en varios Estados miembros o en Estados miembros y terceros países.

3) «Ensayo clínico observacional»: ensayo clínico en que la selección de sujetos o la atribución de medicamentos o los exámenes realizados o el seguimiento médico y biológico de los sujetos se ajustan a la práctica médica actual.

4) «Medicamento en investigación»: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o cuando se utilicen para obtener más información sobre un uso autorizado.

PROPUESTA INICIAL

«Inspección»: acto de realización por una autoridad competente de una revisión oficial de los documentos, instalaciones, archivos, disposiciones de garantía de calidad y cualesquiera otros recursos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que considere oportuno la autoridad competente.

«Medicamento en investigación»: forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o cuando se utilicen para obtener más información sobre un uso autorizado.

«Investigador»: persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayo. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro de ensayo, el investigador es el jefe responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

«Manual del investigador»: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

«Ensayo multicéntrico»: ensayo clínico realizado de acuerdo con un protocolo único pero en más de un centro y, por tanto, realizado por más de un investigador.

Los centros de ensayo pueden estar situados en un único Estado miembro, en varios Estados miembros o en Estados miembros y terceros países.

«Ensayo observacional»: ensayo clínico en que la selección de sujetos o la atribución de medicamentos o los exámenes realizados o el seguimiento médico y biológico de los sujetos se ajustan a la práctica médica actual.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

5) «Promotor»: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión o financiación de un ensayo clínico.

6) «Investigador»: persona responsable de la realización del ensayo clínico en un centro de ensayo. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el jefe responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

7) «Manual del investigador»: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

8) «Protocolo»: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término «protocolo» se refiere al protocolo, a las sucesivas versiones del mismo y a sus modificaciones.

9) «Sujeto»: individuo que participa en un ensayo clínico y recibe el medicamento en investigación, o bien sirve de control y recibe un placebo u otro medicamento.

10) «Consentimiento informado»: decisión expresada por escrito de participar en un ensayo clínico, tomada por voluntad propia y tras haber sido debidamente informado de todos sus pormenores, por cada uno de los sujetos de ensayo mayores de edad y responsables o, según el caso, por los padres, el tutor o el representante legal de los menores de edad o los mayores incapacitados.

PROPUESTA INICIAL

«Protocolo»: documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un ensayo. El término «protocolo» se refiere al protocolo, a las sucesivas versiones del mismo y a sus modificaciones.

«Reacción adversa grave o acontecimiento adverso grave»: cualquier incidencia médica perjudicial que a cualquier dosis produzca la muerte, amenace la vida, dé lugar a la hospitalización o a prolongar la hospitalización de un paciente, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o consista en una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

«Promotor»: individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión o financiación de un ensayo clínico.

«Sujeto»: individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación o bien como control.

«Reacción adversa inesperada»: reacción adversa no mencionada en el manual del investigador ni en el resumen de características del producto, en su caso.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

11) «Comité ético»: organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no médicos, cuya responsabilidad es velar por la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos humanos que participen en un ensayo y proporcionar una garantía pública de dicha protección mediante actividades como la emisión de un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la adecuación de los investigadores, instalaciones y métodos y material que vayan a utilizarse para obtener y documentar el consentimiento informado de los sujetos del ensayo.

12) «Inspección»: acto de realización por una autoridad competente de una revisión oficial de los documentos, instalaciones, archivos, disposiciones de garantía de calidad y cualesquiera otros recursos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor o de la organización de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que considere oportuno la autoridad competente.

13) «Acontecimiento adverso»: cualquier incidencia médica perjudicial para un paciente o sujeto de investigación clínica que haya recibido un medicamento, aunque no tenga relación causal con dicho tratamiento.

14) «Reacción adversa»: toda reacción perjudicial y no deseada a un medicamento en investigación que no guarde relación con la dosis.

15) «Reacción adversa grave o acontecimiento adverso grave»: cualquier reacción o acontecimiento médico perjudicial que a cualquier dosis produzca la muerte, amenace la vida, dé lugar a la hospitalización obligatoria o a prolongar la hospitalización de un sujeto de ensayo, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o consista en una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

16) «Reacción adversa inesperada»: reacción adversa no mencionada en el manual del investigador ni en el resumen de características del producto, cuando se trate de un medicamento autorizado.

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

CAPÍTULO II

Protección de los sujetos del ensayo**Protección de los sujetos del ensayo clínico***Artículo 3**Artículo 3*

1. La presente Directiva se entenderá sin perjuicio de las medidas establecidas en los Estados miembros con respecto a la protección de los sujetos de ensayo.

1. La presente Directiva se entenderá sin perjuicio de las medidas establecidas en los Estados miembros con respecto a la protección de los sujetos de ensayo, en caso de que resulten más amplias que las contempladas en la presente Directiva y siempre que sean acordes con los procedimientos y plazos previstos en ésta.

2. Un ensayo clínico podrá emprenderse sólo cuando los riesgos para el sujeto no sean desproporcionados frente a los posibles beneficios de la investigación médica. Se respetará el derecho de los sujetos a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad.

2. Un ensayo clínico podrá emprenderse sólo si, en particular:

- a) los riesgos que entraña para el sujeto del ensayo no resultan desproporcionados respecto a los beneficios esperados para la salud humana;
- b) se respeta el derecho del sujeto del ensayo a su integridad física y mental, así como su derecho a la intimidad;
- c) el sujeto del ensayo ha dado debidamente su consentimiento informado;
- d) el sujeto del ensayo puede abandonar en todo momento el mismo, retirando el consentimiento a que se refiere el artículo 2 y sin sufrir por ello perjuicio alguno.

3. La atención sanitaria dispensada a los sujetos, así como las decisiones médicas tomadas en su nombre, serán responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, en su caso, de un dentista cualificado.

4. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto de contacto, independiente del equipo de investigadores, donde pueda obtener más información.

4. El promotor será responsable de la existencia de un punto de contacto, independiente del equipo de investigadores, donde los sujetos del ensayo puedan obtener más información sobre el desarrollo del mismo en caso de que pueda afectarle personalmente.

Dictamen del comité ético**Dictamen del comité ético***Artículo 4**Artículo 4*

1. Será función y responsabilidad de un comité ético proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos de ensayo.

1. Con el fin de efectuar los análisis clínicos objeto de la presente Directiva, los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para la creación y funcionamiento de los comités éticos que se definen en el artículo 2.

2. El comité ético deberá emitir dictamen antes de que se inicie el ensayo clínico correspondiente.

PROPUESTA INICIAL

Al preparar su dictamen, el comité ético considerará, al menos, la pertinencia del ensayo y el diseño del mismo, el protocolo, la adecuación del investigador, personal de apoyo e instalaciones disponibles; la adecuación y exhaustividad de la información escrita que deba proporcionarse a los sujetos y a sus parientes, tutores y, en caso necesario, representantes legales, por la que vaya a obtenerse el consentimiento informado; la prestación de compensaciones o tratamiento en caso de lesión o muerte de un sujeto cuando ésta sea atribuible al ensayo clínico, y los eventuales seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor; la medida en que los investigadores y sujetos puedan ser remunerados o compensados por su participación.

2. Antes de que se inicie un ensayo clínico deberá emitirse el dictamen de un comité ético.

3. A fin de solicitar el dictamen de un comité ético, se presentará una solicitud con documentación. El dictamen del comité ético se dará al solicitante, por escrito, en el plazo de 30 días a partir de la recepción de una solicitud válida.

4. Dentro de dicho período, el comité ético podrá enviar una única solicitud de información que complemente la proporcionada anteriormente. En este caso, el período quedará aumentado en otros 30 días.

Artículo 5

1. Los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se consiga un único dictamen del comité ético para cada Estado miembro. En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en más de un Estado miembro, dicho procedimiento contemplará un único dictamen para cada Estado miembro.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

3. El comité ético emitirá dictamen tomando en consideración, en particular, los aspectos siguientes:

- a) la pertinencia del ensayo clínico y de su diseño;
- b) el protocolo;
- c) la adecuación del investigador y del personal de apoyo;
- d) la adecuación de las instalaciones;
- e) la adecuación y exhaustividad de la información escrita que deba proporcionarse a los sujetos y a sus parientes, tutores y, en caso necesario, representantes legales de cara a la obtención del consentimiento informado;
- f) las disposiciones previstas para la reparación o compensación en caso de lesión o muerte de un sujeto cuando ésta sea atribuible al ensayo clínico;
- g) todos los seguros o indemnizaciones que cubran la responsabilidad del investigador y del promotor;
- h) la medida en que los investigadores y sujetos puedan ser remunerados o compensados por su participación.

(véase el apartado 2)

4. Para obtener el dictamen de un comité ético, el promotor deberá presentarle una solicitud acompañada de documentación detallada relativa al ensayo clínico. El comité ético dispondrá de un plazo de 30 días desde la fecha de presentación de la solicitud para comunicar su dictamen motivado al promotor y a la autoridad competente del Estado miembro de que se trate.

5. Durante dicho plazo, el comité ético podrá enviar una única solicitud de información que complemente la proporcionada anteriormente por el promotor. En este caso, el comité ético dispondrá de 30 días desde la fecha de recepción de la información complementaria para emitir su dictamen definitivo sobre el ensayo clínico propuesto.

Artículo 5

1. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en el territorio de un solo Estado miembro, los Estados miembros establecerán un procedimiento para que se consiga un único dictamen del comité ético para dicho Estado miembro. En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados simultáneamente en varios Estados miembros, se emitirá un dictamen único para cada uno de los Estados miembros en los que se lleve a cabo el ensayo.

PROPUESTA INICIAL

2. Por otra parte, los Estados miembros podrán contemplar un dictamen del comité ético para cada centro respecto a las instalaciones y capacidad de tal centro en relación con el ensayo clínico propuesto. En el plazo de 15 días a partir de la recepción del dictamen contemplado en el apartado 1, el comité ético para el centro aceptará o rechazará, por medio de un dictamen, la realización del ensayo en dicho centro.

Artículo 6

La Comisión, en consulta con los Estados miembros y las partes interesadas, establecerá unas directrices detalladas sobre el modelo de solicitud y la documentación que deba presentarse acompañando a una solicitud de dictamen del comité ético, y sobre las garantías adecuadas de protección de los datos personales, en particular respecto a la información proporcionada a los sujetos del ensayo.

CAPÍTULO III

Inicio de un ensayo clínico*Artículo 7*

1. Antes de iniciar un ensayo clínico, el promotor presentará una solicitud a los Estados miembros en que vaya a tener lugar el ensayo.

2. Los Estados miembros autorizarán a los promotores a iniciar los ensayos clínicos cuando el comité ético haya emitido un dictamen favorable. No obstante, los Estados miembros podrán decidir que algunos ensayos clínicos estén sujetos a lo dispuesto en el apartado 3.

3. En caso de ensayos clínicos excluidos de las disposiciones del apartado 2, los Estados miembros autorizarán a los promotores a iniciar los ensayos clínicos tras un plazo de 30 días a partir de la recepción de una solicitud válida, salvo que en ese plazo se hayan notificado motivos razonados para no aceptarla.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

2. En el caso de un ensayo clínico multicéntrico, los Estados miembros podrán establecer que el comité ético de uno de los centros que intervienen en el mismo emita un dictamen referido únicamente a las instalaciones y la adecuación de ese centro para realizar el ensayo. Dicho comité dispondrá de un plazo de 15 días desde la fecha de recepción del dictamen mencionado en el apartado 1 para emitir su propio dictamen motivado. Si fuere desfavorable, el ensayo no podrá llevarse a cabo en ese centro, sin perjuicio de la situación existente en los demás centros ni del dictamen a que se refiere el apartado 1.

Inicio de un ensayo clínico*Artículo 7*

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para que el inicio de los ensayos clínicos se ajuste al procedimiento descrito a continuación.

1. Antes de iniciar un ensayo clínico, el promotor deberá notificarlo a la autoridad competente del Estado o Estados miembros en que tenga previsto realizarlo y presentar, al mismo tiempo, la solicitud de dictamen contemplada en el apartado 4 del artículo 4.

2. El promotor no podrá iniciar el ensayo clínico hasta que el comité ético haya emitido un dictamen favorable, y siempre y cuando las autoridades competentes del Estado miembro interesado no le hayan comunicado objeciones razonadas en el plazo de 30 días desde la fecha de recepción de la notificación mencionada en el apartado 1.

PROPUESTA INICIAL

En el plazo de 30 días a partir de la recepción de las citadas razones de rechazo, el promotor podrá modificar en una sola ocasión la solicitud para tener en cuenta las razones expuestas en la notificación. Si el promotor no modifica la solicitud en el sentido contemplado, se considerará que la solicitud ha sido rechazada.

4. Las modificaciones del protocolo serán notificadas a los Estados miembros. Se considerará que estas modificaciones son aceptadas salvo que la autoridad competente notifique razones para no aceptarlas en el plazo de 30 días.

En los casos en que se formulen razones para no aceptar las modificaciones, se seguirá el procedimiento del apartado 3.

5. No obstante lo dispuesto en el apartado 4, el promotor podrá tomar medidas urgentes de seguridad para suprimir un riesgo inmediato para los sujetos del ensayo.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

En caso contrario, el promotor podrá modificar en una sola ocasión el contenido de la notificación mencionada en el apartado 1 para tener en cuenta las objeciones que le hayan sido comunicadas por dichas autoridades. Dispondrá para ello de un plazo de 30 días desde la recepción de las mismas. Si el promotor no modifica la notificación, se considerará que ha sido rechazada y no podrá iniciarse el ensayo clínico.

3. Si se trata de ensayos clínicos de medicamentos en investigación contemplados en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93, y en particular de los destinados a la terapia génica o celular, deberá remitirse a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos una copia de la notificación mencionada en el apartado 1 o de dicha notificación modificada conforme a lo establecido en el apartado 2 del presente artículo.

Si se trata de ensayos clínicos de medicamentos en investigación que puedan estar contemplados en la parte B del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93, el promotor podrá remitir a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos la notificación mencionada en el apartado 1 o dicha notificación modificada conforme a lo establecido en el apartado 2 del presente artículo.

4. No obstante, deberá disponerse de una autorización por escrito para poder iniciar ensayos clínicos de medicamentos que figuren en la parte A del anexo del Reglamento (CEE) n° 2309/93 o que se ajusten a las características particulares definidas y contempladas en directivas adoptadas con arreglo al procedimiento establecido en el artículo 2 *quater* de la Directiva 75/318/CEE.

Las autoridades competentes de los Estados miembros concederán dicha autorización en un plazo de 60 días desde la fecha de recepción de la notificación mencionada en el apartado 1 y previo dictamen favorable del comité ético, sin perjuicio del procedimiento aplicable en caso de que se presenten objeciones conforme a lo dispuesto en el apartado 2.

Se remitirá dicha autorización al promotor y se informará de su concesión al comité ético y a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

(véase el nuevo apartado 1 del artículo 8)

(véase el nuevo apartado 2 del artículo 8)

PROPUESTA INICIAL

6. En el plazo de 90 días a partir de la terminación de un ensayo clínico, el promotor notificará a los Estados miembros que ha terminado el ensayo clínico. Este período quedará reducido a 15 días en caso de terminación precipitada del ensayo.

7. La Comisión, en consulta con los Estados miembros, establecerá unas directrices detalladas sobre el modelo y el contenido de las solicitudes, así como la documentación que deba presentarse en relación con la calidad y fabricación del medicamento en investigación, las eventuales pruebas toxicológicas y farmacológicas, el protocolo y la información clínica sobre el medicamento en investigación, incluido el manual del investigador, además del contenido de la notificación del final del ensayo clínico.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

(véase el nuevo apartado 3 del artículo 8)

5. La Comisión establecerá, en consulta con los Estados miembros, unas directrices detalladas sobre el modelo y el contenido de la notificación mencionada en el apartado 1, así como la documentación que deba adjuntarse en relación con la calidad y fabricación del medicamento en investigación, las pruebas toxicológicas y farmacológicas, el protocolo y la información clínica sobre el medicamento en investigación, incluido el manual del investigador, además de la notificación determinación del ensayo clínico.

Realización de un ensayo clínico*Artículo 8*

(nuevo)

La realización de un ensayo clínico podrá modificarse con arreglo a las disposiciones siguientes:

1. Una vez iniciado el ensayo clínico, el promotor podrá modificar el protocolo con el fin de recoger incidencias relativas a la seguridad de los sujetos de ensayo o modificar los criterios científicos de evaluación, los criterios de inclusión o exclusión de los sujetos, el número de éstos, la duración del tratamiento, las dosis de medicamentos en investigación o los exámenes clínicos y biológicos efectuados en el marco del seguimiento de los sujetos. En tal caso y si el ensayo clínico se ajusta a lo establecido en el párrafo primero del apartado 4 del artículo 7, el promotor comunicará a las autoridades competentes del Estado o Estados miembros afectados los motivos y el contenido de dichas modificaciones e informará al comité o comités éticos correspondientes y a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Sobre la base de lo establecido en el apartado 3 del artículo 4 y conforme a las disposiciones del artículo 5, el comité ético emitirá un dictamen sobre la propuesta de modificación en el plazo de 30 días desde la fecha en que le sea presentada. Si el dictamen es desfavorable, el promotor no podrá modificar el protocolo.

Si el dictamen del comité ético es favorable y si en el plazo de 30 días desde la notificación de las modificaciones las autoridades competentes de los Estados miembros no han formulado objeciones razonadas a dichas modificaciones, el promotor proseguirá el ensayo clínico según el protocolo modificado. En caso de que se formulen objeciones, el promotor deberá adaptar la modificación del protocolo a dichas objeciones o retirar la propuesta de modificación.

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

Si se trata de ensayos clínicos sujetos a la autorización previa por escrito a que se refiere el apartado 4 del artículo 7, el promotor podrá proseguir el ensayo clínico conforme al protocolo modificado únicamente si el comité ético ha emitido un dictamen favorable y si las autoridades competentes de los Estados miembros han autorizado las modificaciones.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1, en caso de que se produjeran incidencias, en particular reacciones o acontecimientos adversos inesperados, el promotor tomará las medidas urgentes de seguridad pertinentes para proteger a los sujetos del ensayo de un peligro inmediato. El promotor comunicará dichas medidas a las autoridades competentes y al comité ético.
3. En el plazo de 90 días a partir de la terminación de un ensayo clínico, el promotor notificará a las autoridades competentes del Estado o Estados miembros afectados y al comité ético que ha terminado el ensayo clínico. En caso de terminación anticipada del ensayo, el plazo quedará reducido a 15 días y deberán exponerse claramente los motivos de la misma.

Intercambio de información*Artículo 8*

1. El Estado miembro en cuyo territorio tenga lugar el ensayo clínico introducirá en una base de datos, accesible sólo a los Estados miembros, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y la Comisión, extractos de la solicitud inicial, modificaciones cuando sean pertinentes y la notificación de la terminación del ensayo.

2. A instancia de cualquier Estado miembro o de la Comisión, la autoridad competente a la que se haya notificado el ensayo proporcionará toda la información adicional relativa a dicho ensayo clínico.

3. En caso de ensayos clínicos multicéntricos realizados en más de un Estado miembro respecto a los que haya diferencias entre los Estados miembros, la Comisión podrá solicitar a los Estados miembros correspondientes que expongan las razones de tales diferencias; estas razones serán estudiadas por todos los Estados miembros.

Intercambio de información*Artículo 9*

(antes artículo 8)

1. Los Estados miembros en cuyo territorio tenga lugar el ensayo clínico introducirán en una base de datos europea, accesible sólo a las autoridades competentes de los Estados miembros, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y la Comisión, datos de la notificación mencionada en el apartado 1 del artículo 7, las modificaciones de la notificación realizadas de conformidad con el apartado 2 del artículo 7, las modificaciones del protocolo realizadas de conformidad con el apartado 1 del artículo 8, el dictamen favorable del comité ético y la notificación de terminación del ensayo.

2. A instancia de cualquier Estado miembro, de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos o de la Comisión, la autoridad competente a la que se haya notificado conforme a las disposiciones del apartado 1 del artículo 7 el ensayo proporcionará toda la información adicional relativa a dicho ensayo clínico que no figure en la base de datos europea.

3. En caso de ensayos clínicos multicéntricos en los que intervengan varios Estados miembros, si hay diferencias entre éstos en cuanto a las pautas de inicio o realización del ensayo, la Comisión podrá solicitar a los Estados miembros correspondientes que expongan las razones de tales diferencias; estas razones serán estudiadas por todos los Estados miembros en el marco de una concertación organizada por la Comisión con la colaboración de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

PROPUESTA INICIAL

4. La Comisión, previa consulta con los Estados miembros, elaborará directrices detalladas sobre los datos pertinentes que deban incluirse en esta base de datos, así como métodos de comunicación electrónica de los datos.

Artículo 9

1. Cuando dejen de cumplirse las condiciones de la solicitud o en caso de que se disponga de nueva información que plante dudas con respecto a aspectos científicos o de seguridad, el Estado miembro podrá suspender o prohibir el ensayo, e informará de ello inmediatamente a los demás Estados miembros y a la Comisión.

El Estado miembro informará a los demás Estados miembros y a la Comisión de las decisiones adoptadas y de su justificación.

2. Cuando un Estado miembro opine que el promotor o el investigador ha dejado de cumplir las obligaciones establecidas, informará inmediatamente de ello a los demás Estados miembros y a la Comisión, indicando sus razones en extenso y cómo se está actuando.

El Estado miembro informará inmediatamente a la Comisión de la apertura de un eventual procedimiento de infracción.

CAPÍTULO IV

Fabricación, importación y etiquetado de medicamentos en investigación*Artículo 10*

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que la fabricación y la importación de medicamentos en investigación esté sujeta a la autorización contemplada en el artículo 16 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 13.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

4. La Comisión, previa consulta con los Estados miembros, elaborará directrices detalladas sobre los datos pertinentes que deban incluirse en esta base de datos, así como los métodos de comunicación electrónica de éstos. Las directrices garantizarán la confidencialidad de los datos. La Comisión, en colaboración con la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos se hará cargo del funcionamiento de la base de datos.

Infracciones*Artículo 10*

(antes artículo 9)

1. Si un Estado miembro tiene razones objetivas para considerar que han dejado de cumplirse las condiciones de la notificación mencionada en el apartado 1 del artículo 7 o si dispone de información que permita dudar de la seguridad o del fundamento científico del ensayo clínico, podrá suspender o prohibir el ensayo, y lo comunicará al promotor.

En tal caso, el Estado miembro informará inmediatamente a los demás Estados miembros, al comité ético, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y a la Comisión de la decisión adoptada y de su justificación.

2. Cuando un Estado miembro tenga razones objetivas para considerar que el promotor o el investigador ha dejado de cumplir las obligaciones establecidas, se lo comunicará inmediatamente y le expondrá las medidas que considere oportuna para paliar la situación. Informará inmediatamente al comité ético, a los demás Estados miembros y a la Comisión de dichas medidas.

3. Si, debido al incumplimiento de las disposiciones relativas a la realización de los ensayos clínicos, un Estado miembro incoara un procedimiento administrativo o judicial contra el promotor o el investigador, informará inmediatamente de ello a los demás Estados miembros, a la Comisión y, en su caso, a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

Fabricación, importación y etiquetado de medicamentos en investigación*Artículo 11*

(antes artículo 10)

1. Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que los medicamentos en investigación que se utilicen en ensayos clínicos en la Comunidad Europea hayan sido fabricados, ya sea en el territorio de un Estado miembro ya en un tercer país, conforme a lo dispuesto en la Directiva 91/356/CEE de la Comisión ⁽¹⁾ relativa a los principios de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos, así como a los textos conexos.

⁽¹⁾ DO L 193 de 17.7.1991, p. 30.

PROPUESTA INICIAL

2. Los capítulos IV y V de la Directiva 75/319/CEE serán aplicables a los medicamentos en investigación.

3. Toda persona que realice las actividades de la persona contemplada en el artículo 21 de la Directiva 75/319/CEE en un Estado miembro por lo que se refiere a los medicamentos en investigación en el momento en que la presente Directiva entre en vigor en tal Estado, pero que no cumpla lo dispuesto en los artículos 23 y 24 de la Directiva 75/319/CEE, podrá seguir desempeñando estas actividades a efectos de la fabricación de medicamentos en investigación en el Estado miembro correspondiente.

Artículo 11

En caso de medicamentos en investigación, los datos que deben figurar, al menos en la lengua o lenguas nacionales, en el envase exterior de los medicamentos en investigación o, cuando no haya envase exterior, en el envase inmediato serán publicados por la Comisión en las directrices sobre normas correctas de fabricación de medicamentos en investigación que se adoptarán de acuerdo con el artículo 19 bis de la Directiva 75/319/CEE.

CAPÍTULO V

Cumplimiento*Artículo 12*

1. El cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas se comprobará en nombre de la Comunidad mediante inspección de los lugares pertinentes, incluidos el centro de ensayo y el centro de fabricación, de cualquier laboratorio utilizado en el ensayo o de las instalaciones del promotor, por inspectores nombrados por los Estados miembros.

2. Tras la inspección se preparará un informe de inspección que se pondrá a disposición, previa solicitud, del promotor, de cualquier otro Estado miembro o de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

2. Los Estados miembros autorizarán la importación de medicamentos en investigación procedentes de terceros países y su libre circulación en el territorio comunitario si la persona cualificada a que se refiere el apartado 3 del presente artículo puede certificar que el control de calidad y la aprobación del lote correspondiente se han llevado a cabo conforme a lo establecido en el apartado 1.

3. Toda persona que, en el momento en que la presente Directiva entre en vigor en el Estado en que se encuentre, realice las actividades de la persona cualificada contemplada en el artículo 21 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo ⁽¹⁾ por lo que se refiere a medicamentos en investigación, pero no cumpla lo dispuesto en los artículos 23 y 24 de la Directiva 75/319/CEE, podrá seguir desempeñando estas actividades relativas a la fabricación de medicamentos en investigación en el Estado miembro correspondiente.

Etiquetado*Artículo 12*

(antes artículo 11)

Cumplimiento de las buenas prácticas clínicas*Artículo 13*

(antes artículo 12)

1. Con el fin de comprobar el cumplimiento de las normas de buenas prácticas clínicas, los Estados miembros designarán inspectores responsables de inspeccionar los lugares relacionados con los ensayos clínicos y, en concreto, el centro o centros de ensayo, el centro de fabricación del medicamento en investigación, cualquier laboratorio de análisis utilizado en el ensayo y las instalaciones del promotor, si en ellas se han realizado análisis.

Las inspecciones serán efectuadas en nombre de la Comunidad por un Estado miembro que mantendrá informada a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. Todos los demás Estados miembros reconocerán los resultados de las mismas. La coordinación de las inspecciones corresponderá a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

2. Tras la inspección se preparará un informe de inspección, que se remitirá al promotor y se pondrá a disposición, previa solicitud razonada, del investigador, del comité ético, de cualquier otro Estado miembro o de la Comisión. Se enviará una copia de dicho informe a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

⁽¹⁾ DO L 147 de 9.6.1975, p. 13.

PROPUESTA INICIAL

3. Cuando haya diferencias entre los Estados miembros respecto a si se han cumplido las disposiciones de la presente Directiva, la Comisión podrá solicitar una nueva inspección. La coordinación de estas inspecciones corresponderá a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos.

4. Dentro del respeto de los eventuales acuerdos que se puedan haber celebrado entre la Comunidad y terceros países, la Comisión, previa solicitud justificada de un Estado miembro o por propia iniciativa, podrá pedir que se someta a inspección el centro de ensayo y las instalaciones del promotor y del fabricante establecidos en un tercer país. La inspección será realizada por inspectores debidamente cualificados de la Comunidad.

5. La Comisión, en consulta con los Estados miembros, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y las partes interesadas, establecerá unas directrices detalladas sobre la documentación, archivado, calificación adecuada de inspectores y métodos de inspección para la comprobación del cumplimiento con la presente Directiva.

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

3. La Comisión podrá solicitar otra inspección, a petición de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, si hubiera diferencias entre los Estados miembros respecto al cumplimiento de las disposiciones de la presente Directiva.

5. La Comisión, en consulta con los Estados miembros, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos y las partes interesadas, establecerá unas directrices detalladas sobre la documentación relativa al ensayo clínico -que constituye el expediente permanente del mismo-, archivado, calificación adecuada de inspectores y métodos de inspección para comprobar que el ensayo se ajusta a lo dispuesto en la presente Directiva y en los textos adoptados para su aplicación.

CAPÍTULO VI

Comunicaciones sobre seguridad clínica*Artículo 13*

1. El investigador comunicará inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, salvo cuando se trate de acontecimientos adversos graves que se señalen en el protocolo o en el manual del investigador como acontecimientos que no requieren comunicación inmediata. La comunicación inmediata irá seguida por comunicaciones escritas pormenorizadas. Las comunicaciones escritas pormenorizadas. Las comunicaciones inmediatas y posteriores identificarán a los sujetos mediante los números de un código único asignado a los sujetos del ensayo.

2. Los acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio calificados en el protocolo de críticos para las evaluaciones de seguridad se comunicarán al comité ético y al promotor con arreglo a los requisitos de comunicación y dentro de los períodos especificados en el protocolo.

3. En caso de comunicación de fallecimientos, el investigador proporcionará al promotor y al comité ético la información complementaria que le soliciten.

Comunicación de acontecimientos adversos*Artículo 14*

(antes artículo 13)

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

4. El promotor se encargará de que toda la información pertinente sobre reacciones adversas inesperadas mortales o que pongan en peligro de muerte se registre y se comunique lo antes posible al Estado miembro en cuyo territorio se haya dado la reacción, y en todo caso en el plazo de 7 días a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento por primera vez de un caso pertinente. Todas las demás reacciones adversas graves que no sean mortales ni pongan en peligro de muerte se comunicarán lo antes posible, y en todo caso en el plazo de 15 días. El promotor informará asimismo a los investigadores.

5. Por otra parte, el promotor llevará registros detallados de todos los presuntos acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a los Estados miembros en cuyo territorio se esté realizando el ensayo clínico.

6. Al menos cada doce meses durante el ensayo clínico, el promotor proporcionará a los Estados miembros en cuyo territorio se realice el ensayo clínico un listado de todas las presuntas reacciones adversas graves que hayan aparecido en todo el estudio y un resumen de la seguridad de los sujetos del ensayo.

7. Cada Estado miembro se encargará de que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas que se produzcan en su territorio frente a un medicamento en investigación y que se pongan en su conocimiento queden registradas y sean comunicadas inmediatamente a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, y en todo caso en el plazo de 15 días a partir de la fecha de recepción de la información.

La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos informará a las autoridades competentes de los demás Estados miembros.

4. El promotor llevará registros detallados de todos los presuntos acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a los Estados miembros en cuyo territorio se esté realizando el ensayo clínico.

Comunicación de reacciones adversas*Artículo 15*

(antes apartados 4, 6 y 7 del artículo 13)

1. El promotor se encargará de que toda la información pertinente sobre reacciones adversas inesperadas mortales o que pongan en peligro de muerte a un sujeto de ensayo se registre y se comunique lo antes posible al Estado miembro en cuyo territorio se haya dado la reacción, y en todo caso en el plazo de 7 días a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento por primera vez de un caso pertinente.

El promotor comunicará lo antes posible, y en todo caso en el plazo de 15 días, todas las demás reacciones adversas graves e inesperadas que no sean mortales ni pongan en peligro de muerte a un sujeto de ensayo al Estado miembro en cuyo territorio se hayan dado y al comité ético.

El promotor informará asimismo a los demás investigadores de las reacciones adversas graves e inesperadas del medicamento.

(véase el nuevo apartado 4 del artículo 14)

2. Una vez al año mientras dure el ensayo clínico, el promotor proporcionará a los Estados miembros en cuyo territorio se realice el ensayo clínico un listado de todas las presuntas reacciones adversas graves e inesperadas que hayan aparecido durante ese período y un resumen de la seguridad de los sujetos del ensayo.

3. Cada Estado miembro se encargará de que todas las presuntas reacciones adversas graves inesperadas contempladas en el apartado 2 queden registradas a más tardar en el plazo de 15 días desde que se produzcan en su territorio, se pongan inmediatamente en su conocimiento y se comuniquen a continuación a la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, que informará sin dilación a las autoridades competentes de los demás Estados miembros.

PROPUESTA INICIAL

PROPUESTA MODIFICADA

(El texto se considerará inalterado si no hay observaciones en esta columna)

Artículo 16

(antes apartado 8 del artículo 13)

8. La Comisión, en consulta con la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, los Estados miembros y las partes interesadas, establecerá unas directrices sobre la recogida, verificación y presentación de las comunicaciones de reacciones o acontecimientos adversos.

CAPÍTULO VII

Disposiciones generales*Artículo 14*

La presente Directiva se entenderá sin perjuicio de la responsabilidad general civil y penal del promotor o del investigador.

Salvo que los Estados miembros hayan establecido condiciones precisas para circunstancias excepcionales, los medicamentos en investigación no serán objeto de venta. Los Estados miembros comunicarán estas condiciones a la Comisión.

Artículo 15

Cualquier modificación que pueda ser necesaria para actualizar las disposiciones de la presente Directiva a fin de tener en cuenta el progreso científico y técnico se adoptará de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 2 *quater* de la Directiva 75/318CEE.

Artículo 16

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva antes del 1 de enero de 1999 e informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva.

Artículo 17

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Disposiciones generales*Artículo 17*

(antes artículo 14)

Artículo 18

(antes artículo 15)

Artículo 19

(antes artículo 16)

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva antes del 1 de ... de 2001 e informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Artículo 20

(antes artículo 17)