II

*(Atti preparatori)*

# COMMISSIONE

## Proposta modificata di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano [1]

(1999/C 161/05)

**(Testo rilevante ai fini del SEE)**

*COM(1999) 193 def. — 97/0197(COD)*

*(Presentata dalla Commissione in applicazione dell'articolo 189 A, paragrafo 2, del trattato CE il 27 aprile 1999)*

[1] GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9.

TESTO ORIGINALE

**Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 100 A,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale,

deliberando in conformità della procedura di cui all'articolo 189 B del trattato,

considerando che la direttiva 65/65/CEE [1] del Consiglio stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale sono accompagnate da un fascicolo contenente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto; che la direttiva 75/318/CEE [2] del Consiglio stabilisce norme uniformi sulla compilazione e presentazione dei fascicoli;

[1] GU L 22 del 9.2.1965, pag. 1.
[2] GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1.

TESTO MODIFICATO

**Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano**

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 100 A,

vista la proposta della Commissione [1],

visto il parere del Comitato economico e sociale [2],

deliberando in conformità della procedura di cui all'articolo 189 B del trattato,

(1) (invariato)

[1] GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9.
[2] GU C 95 del 30.3.1998, pag. 1.

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| considerando che la partica generalmente accettata per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fonda sull'attuale testo riveduto della dichiarazione di Helsinki e sul progetto di convenzione del Consiglio d'Europa relativa alla salvaguardia dei diritti dell'uomo e della dignità umana nel quadro delle applicazioni della biologia e della medicina; che la tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione è garantita da una valutazione dei rischi basata su studi sperimentali di tossicologia precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, da un controllo dei comitati etici, dalle autorità degli Stati membri e dalla protezione dei dati personali; | (2) considerando che la pratica generalmente accettata per l'esecuzione della sperimentazione clinica su soggetti umani si fonda sull'attuale testo della dichiarazione di Helsinki e sulla convenzione del Consiglio d'Europa relativa alla salvaguardia dei diritti dell'uomo e della dignità umana nel quadro delle applicazioni della biologia e della medicina; che la tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione è garantita da una valutazione dei rischi basata su studi di tossicologia precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, da un controllo dei comitati etici, dalle autorità competenti degli Stati membri e dalla protezione dei dati personali; |
| | (3) considerando che spetta agli Stati membri definire disposizioni a garanzia della tutela degli individui che non sono in grado di dare il proprio consenso, ad esempio i minori o gli incapaci; che tali individui non sono in grado di dare volontariamente il loro consenso per partecipare ad una sperimentazione clinica e che pertanto tale consenso deve essere dato per iscritto dai loro genitori, tutori o rappresentanti legali; |
| considerando che, per una tutela ottimale della salute, le risorse destinate al finanziamento della ricerca nel campo farmaceutico non devono essere sperperate in sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi; che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali dovrebbe pertanto essere perseguita nelle sedi competenti, tra cui la conferenza internazionale sull'armonizzazione; | (4) (invariato) |
| | (5) considerando che per ottenere dalla Commissione un'autorizzazione di immissione in commercio i medicinali disciplinati dalla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio [1], tra i quali figurano i medicinali destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare, devono obbligatoriamente essere prima valutati scientificamente dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, assistita dal comitato dei medicinali; che a seguito di tale valutazione il comitato può richiedere informazioni esaustive sui risultati della sperimentazione clinica, in base ai quali è stata postulata un'autorizzazione all'immissione in commercio, e sulle modalità di esecuzione di tale sperimentazione e persino imporre al richiedente di svolgere prove clinche supplementari; che di conseguenza occorre prevedere disposizioni che consentano all'Agenzia di ottenere tutte le informazioni concernenti lo svolgimento della sperimentazione clinica prevista per questo tipo di medicinali; |
| considerando che potrebbero verificarsi ritardi nell'avvio della sperimentazione multicentro effettuata in più Stati membri con la partecipazione di diversi laboratori di ricerca a causa delle molteplicità e diversità delle procedure per l'ottenimento dei pareri dei comitati etici; che pertanto la formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato riduce tali ritardi, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere delle persone che partecipano alla sperimentazione, mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali, qualora le loro strutture siano inadeguate; | (6) (invariato) |

[1] GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1.

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| considerando che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica devono poter disporre di informazioni concernenti l'inizio e la fine di tale sperimentazione e che è opportuno che gli Stati membri si scambino le informazioni pertinenti sulle sperimentazioni; | (7) considerando che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica devono poter disporre di informazioni concernenti il contenuto, l'inizio e la fine di tale sperimentazione e che tutti gli altri Stati membri devono disporre delle stesse informazioni peraltro indispensabili per il reciproco riconoscimento delle autorizzazioni di immissione in commercio del o dei medicinali in questione; che occorre pertanto istituire una banca dati europea per raccogliere tutte queste informazioni a carattere riservato; |
| | (8) considerando che la sperimentazione clinica è un'operazione complessa che generalmente dura uno o più anni e implica quasi sempre la partecipazione di numerose persone e di svariati siti di studio, spesse ubicati in Stati membri diversi; che le pratiche in vigore attualmente negli Stti membri sono notevolmente diverse in termini di modalità di inizio e di svolgimento della sperimentazione clinica, nonché del livello estremamente variabile di obblighi da rispettare per il suo corretto svolgimento e che pertanto possono verificarsi ritardi e complicazioni che ne inficiano l'effettiva esecuzione in territorio comunitario; che di conseguenza è necessario armonizzare tali pratiche, semplificandole e abbreviandone i tempi, introducendo una procedura chiara e trasparente e creando le premesse ottimali per un efficace coordinamento della sperimentazione tra tutte le persone coinvolte nell'ambito della Comunità, allo scopo di agevolare la realizzazione del mercato interno; |
| considerando che è opportuno applicare le norme di buona pratica di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione e che occorre definire disposizioni speciali per la loro etichettatura; | (9) (invariato) |
| considerando che, al fine di giustificare l'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica, è essenziale verificare il rispetto delle norme di buona pratica clinica e sottoporre ad ispezione tutti i dati, le informazioni e i documenti per attestare che siano stati ottenuti, registrati e riferiti in maniera corretta; che una persona che prende parte alla sperimentazione clinica dovrebbe essere informata e autorizzare che le informazioni riguardanti la sua persona siano sottoposte al vaglio di un'ispezione delle autorità competenti e di persone adeguatamente autorizzate, a condizione che tali informazioni siano considerate strettamente riservate e non siano rese disponibili al pubblico; | (10) (invariato) |
| considerando che la presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati [1]; | (11) (invariato) |
| considerando che è altresì necessario adottare disposizioni per il controllo degli effetti indesiderati che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure di sorveglianza (farmacovigilanza) della Comunità allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio; | (12) (invariato) |

[1] GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| considerando che l'attuazione di una sperimentazione clinica deve essere costantemente adattata al progresso scientifico e tecnologico onde garantire la massima protezione ai soggetti che vi partecipano; che, pertanto, è necessario introdurre una procedura rapida che permetta di adeguare al progresso tecnico le condizioni di esecuzione della sperimentazione clinica, assicurando nel contempo una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri in seno a un «comitato permanente dei medicinali ad uso umano», | (13) (invariato) |
| HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA: | HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA: |
| CAPITOLO I | |
| **Campo di applicazione e definizioni** | **Campo di applicazione** |
| *Articolo 1* | *Articolo 1* |
| 1. La presente direttiva riguarda la sperimentazione clinica su soggetti umani, inclusa la sperimentazione multicentro, che comporta l'impiego di medicinali così come definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE, ad esclusione tuttavia della sperimentazione clinica non interventistica. | 1. La presente direttiva disciplina l'applicazione della buona pratica clinica durante l'esecuzione della sperimentazione clinica su soggetti umani, inclusa la sperimentazione multicentro, per la messa a punto di medicinali così come definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE del Consiglio. La sperimentazione clinica non interventistica è esclusa dal campo di applicazione della presente direttiva. |
| 2. La buona pratica clinica (GCP = Good Clinical Practice) è una norma di qualità scientifica e di valore etico riconosciuta a livello internazionale relativa all'ideazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica che prevede la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto di tale norma garantisce al pubblico la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti sperimentali, in conformità ai principi enunciati nella dichiarazione di Helsinki (1964), e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione. | 2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità nel settore etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che risultano vincolanti ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica che prevede la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti sperimentali, in conformità ai principi enunciati nella dichiarazione di Helsinki (1964) riveduta e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica. |
| 3. I principi e le linee di buona pratica clinica sono adottati sotto forma di direttiva di cui sono destinatari gli Stati membri, conformemente alla procedura prevista all'articolo 2 quater della direttiva 75/318/CEE del Consiglio. La Commissione pubblica dettagliate linee guida conformi a tali principi, procedendo alle necessarie revisioni per l'adeguamento al progresso tecnico e scientifico. | 3. (invariato) |
| 4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengono concepite e condotte e i loro esiti comunicati in conformità alle norme di buona pratica clinica. | 4. (invariato) |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| | **Definizioni** |
| *Articolo 2* | *Articolo 2* |
| Ai fini della presente direttiva si intende per: | Ai fini della presente direttiva si intende per: |
| *Evento negativo*: qualsiasi evento clinico indesiderato che si manifesta in un paziente o in un soggetto sottoposto a sperimentazione clinica, cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. | 1. *Sperimentazione clinica*: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a identificare qualsiasi tipo di effetto indesiderato prodotto da uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di stabilirne il grado di sicurezza e/o efficacia.<br><br>Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico centro o in più centri nel corso del periodo previsto per il suo svolgimento. |
| *Effetto indesiderato*: tutte le reazioni dannose e indesiderate ad un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dal dosaggio. | 2. *Sperimentazione clinica multicentro*: sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più di un ricercatore. I luoghi in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati in un unico Stato membro, oppure in più Stati membri e/o in Stati membri e paesi terzi. |
| *Sperimentazione clinica*: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a identificare qualsiasi tipo di effetto indesiderato nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di stabilirne il grado di sicurezza e/o efficacia.<br><br>Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico centro o in più centri, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri, ma esclude la sperimentazione non interventistica. | 3. *Sperimentazione non interventistica*: sperimentazione clinica nel corso della quale la selezione dei soggetti sperimentali, l'attribuzione dei medicinali, gli esami effettuati o le fasi successive di controllo medico e biologico dei soggetti rientrano nella normale pratica clinica. |
| *Comitato etico*: un organismo indipendente, composto da personale sanitario medico e paramedico e da persone non operanti in tale settore, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani partecipanti ad una sperimentazione clinica e di fornire garanzie al pubblico di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità del o dei ricercatori, sulle attrezzature e sui metodi e materiali da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti sottoposti a sperimentazione. | 4. *Medicinale in fase di sperimentazione*: la forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo sottoposto ad indagine oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i medicinali già autorizzati ma utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati con un'indicazione diversa da quella autorizzata, o utilizzati per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| *Ispezione*: lo svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei dispositivi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente alla sperimentazione clinica e che può essere ubicata nel sito di sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca incaricato per contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'autorità competente. | 5. *Sponsor*: una persona, una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica. |
| *Medicinale in fase di sperimentazione*: la forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo sottoposto ad indagine oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti ammessi a commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati con un'indicazione diversa da quella autorizzata, o utilizzati per ottenere ulteriori informazioni in merito ad un uso non autorizzato. | 6. *Ricercatore*: una persona responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un sito specifico. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, il ricercatore è il capogruppo responsabile e può essere pertanto definito ricercatore principale. |
| *Ricercatore*: una persona responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un sito specifico. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, il ricercatore è il capogruppo responsabile e può essere pertanto definito ricercatore principale. | 7. *Fascicolo del ricercatore*: la raccolta dei dati clinici e non clinici sul/i medicinale/i in fase di sperimentazione che riguardano lo studio del/i medesimo/i su soggetti umani. |
| *Fascicolo del ricercatore*: la raccolta dei dati clinici e non clinici sul/i medicinale/i in fase di sperimentazione che interessano lo studio del/i medesimo/i se utilizzato/i su soggetti umani. | 8. *Protocollo*: un documento in cui vengono descritti il/gli obiettivo/i, il disegno sperimentale, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine protocollo comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso. |
| *Sperimentazione multicentro*: sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più di un ricercatore. I luoghi in cui si effettuano le sperimentazioni possono essere ubicati in un unico Stato membro, oppure in più Stati membri e/o in Stati membri e paesi terzi. | 9. *Soggetto*: una persona che partecipa ad una sperimentazione clinica, sia come destinatario del medicinale in fase di sperimentazione, sia come controllo cui viene somministro un placebo o un altro medicinale. |
| *Sperimentazione non interventistica*: sperimentazione clinica nel corso della quale la selezione dei soggetti, l'attribuzione dei medicinali, gli esami effettuati o le fasi successive di controllo medico e biologico dei soggetti rientrano nella normale pratica clinica. | 10. *Consenso informato*: decisione, assunta volontariamente da un soggetto maggiorenne e responsabile e confermata per iscritto, di prendere parte ad una sperimentazione clinica, dopo essere stato debitamente informato di tutti i dettagli, oppure, in funzione dei casi, assunta dai genitori, dal tutore o dal rappresentante legale al posto di un soggetto minorenne o di un adulto incapace. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| *Protocollo*: un documento in cui vengono descritti il/gli obiettivo/i, il disegno sperimentale, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine protocollo comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso. | 11. *Comitato etico*: un organismo indipendente, composto da personale sanitario medico e paramedico e da persone non operanti in tale settore, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani partecipanti ad una sperimentazione clinica e di fornire garanzie al pubblico di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo sperimentale, sull'idoneità del o dei ricercatori, sulle attrezzature e sui metodi e materiali da impiegare per documentare e ottenere il consenso informato dei soggetti sottoposti a sperimentazione. |
| *Grave evento negativo o grave effetto indesiderato*: qualsiasi evento clinico avverso che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, metta a repentaglio la vita del paziente, impone un ricovero ospedaliero (involontario) oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o una incapacità grave o prolungata, o un'anomalia congenita o un difetto alla nascita. | 12. *Ispezione*: lo svoligmento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei dispositivi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente alla sperimentazione clinica e che può essere ubicata nel sito di sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca incaricato per contratto, oppure in altri luoghi che l'autorità competente reputa utile ispezionare. |
| *Sponsor*: una persona, una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica. | 13. *Evento negativo*: qualsiasi evento clinico indesiderato che si manifesta in un paziente o in un soggetto sottoposto a sperimentazione clinica, cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. |
| *Soggetto*: una persona che partecipa ad una sperimentazione clinica, sia come destinatario del medicinale in fase di sperimentazione, sia come controllo. | 14. *Effetto indesiderato*: tutte le reazioni dannose e indesiderate ad un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dal dosaggio. |
| *Effetto indesiderato non previsto*: una reazione indesiderata non menzionata nel fasciolo del ricercatore o nell'eventuale foglietto illustrativo. | 15. *Grave evento negativo o grave effetto indesiderato*: qualsiasi evento negativo o effetto indesiderato che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero obbligatorio oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o un difetto congeniti. |
| | 16. *Effetto indesiderato non previsto*: una reazione indesiderata non menzionata nel fascicolo del ricercatore o nell'eventuale foglietto illustrativo. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| CAPITOLO II | |
| **Tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione** | **Tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione** |
| *Articolo 3* | *Articolo 3* |
| 1. La presente direttiva lascia impregiudicate le disposizioni degli Stati membri concernenti la tutela dei soggetti sperimentali. | 1. La presente direttiva lascia impregiudicate le disposizioni degli Stati membri concernenti la tutela dei soggetti sperimentali qualora risultino più ampie rispetto a quelle della presente direttiva e purché siano conformi alle procedure e ai tempi previsti dalla presente direttiva. |
| 2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che i rischi per i soggetti sperimentali non siano eccessivi rispetto ai potenziali benefici della ricerca medica. Sono rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza. | 2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:<br>a) i rischi per i soggetti sperimentali non siano eccessivi rispetto ai potenziali vantaggi per la salute umana;<br>b) siano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti sperimentali e il diritto alla riservatezza;<br>c) il soggetto sperimentale abbia dato un consenso informato secondo i criteri stabiliti;<br>d) il soggetto sperimentale possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione in qualsiasi momento e senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato di cui all'articolo 2. |
| 3. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico prese in loro vece sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato. | 3. (invariato) |
| 4. Ai soggetti sperimentali viene assegnata una persona di riferimento, indipendente rispetto al gruppo di ricercatori, che può dare logo ulteriori informazioni. | 4. Sotto la responsabilità dello sponsor, che predispone l'organizzazione necessaria, il soggetto che partecipa ad una sperimentazione clinica dispone di un punto di contatto, indipendente dal gruppo di ricercatori, presso il quale può ottenere informazioni più esaurienti sull'andamento della sperimentazione, nella misura in cui tale andamento potrebbe influire personalmente sul soggetto. |
| **Parere del comitato etico** | **Parere del comitato etico** |
| *Articolo 4* | *Articolo 4* |
| 1. Il comitato etico ha il compito e la responsabilità di salvaguardare i diritti, la sicurezza e il benessere di tutti i soggetti sottoposti a sperimentazione clinica. | 1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica disciplinata dalla presente direttiva, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici definiti all'articolo 2. |
| | 2. Il comitato etico è tenuto a pronunciare il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| In sede di elaborazione di un parere, il comitato etico prende in considerazione almeno la pertinenza della sperimentazione, il disegno sperimentale, il protocollo, l'idoneità del ricercatore, il personale di supporto e le attrezzature disponibili; l'adeguatezza e completezza delle informazioni scritte da fornire ai soggetti, ai loro parenti, ai soggetti che ne hanno la custodia ed, eventualmente, ai loro rappresentanti legali allo scopo di ottenerne l'assenso; le disposizioni per il risarcimento dei danni o la terapia da somministrare in caso di lesioni o di decesso del soggetto attribuibili ad una sperimentazione clinica, o per l'assicurazione o l'indennità a copertura della responsabilità del ricercatore e dello sponsor; i compensi o corrispettivi spettanti a ricercatori e soggetti per aver partecipato alla sperimentazione. | 3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:<br>a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;<br>b) il protocollo sperimentale;<br>c) l'idoneità del ricercatore e dei suoi collaboratori;<br>d) la qualità della attrezzature;<br>e) l'adeguatezza e l'esaustività delle informazioni scritte da comunicare ai soggetti sperimentali, ai loro parenti, tutori o eventuali rappresentanti legali, allo scopo di ottenere un consenso informato;<br>f) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;<br>g) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità del ricercatore e dello sponsor;<br>h) le modalità di retribuzione o di indennizzo dei ricercatori o dei soggetti sperimentali che partecipano alla sperimentazione clinica. |
| 2. Il parere del comitato etico è espresso prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica. | (cfr. paragrafo 2) |
| 3. Per richiedere un parere ad un comitato etico occorre inoltrare domanda corredata della documentazione. Il comitato comunica al richiedente il proprio parere per iscritto entro 30 giorni dal ricevimento di una domanda valida. | 4. Per ottenere il parere di un comitato etico lo sponsor inoltra al comitato in questione una domanda corredata di documentazione dettagliata sulla sperimentazione clinica prevista. Entro 30 giorni dal ricevimento della domanda, il comitato etico comunica allo sponsor e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato. |
| 4. Nell'arco di questo periodo il comitato etico può inoltrare un'unica richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite. In questo caso il termine è prorogato di altri 30 giorni. | 5. Nell'arco del periodo di esame della richiesta di parere il comitato etico può inoltrare un'unica richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite dallo sponsor. In questo caso il comitato dispone di ulteriori 30 giorni a decorrere dalla data di ricevimento delle informazioni supplementari per formulare un parere definitivo sulla sperimentazione clinica prevista. |
| *Articolo 5* | *Articolo 5* |
| 1. Gli Stati membri stabiliscono una procedura in base alla quale per un determinato Stato membro può essere formulato un unico parere del comitato etico. Per sperimentazioni cliniche multicentro condotte in diversi Stati membri, tale procedura impone un unico parere per quel determinato Stato membro. | 1. Per le sperimentazioni cliniche multicentro limitate al territorio di un unico Stato membro, gli Stati membri stabiliscono una procedura secondo cui per lo Stato membro in questione è sufficiente ottenere un unico parere da parte del comitato etico. Per sperimentazioni cliniche multicentro condotte contemporaneamente in diversi Stati membri occorrono i pareri unici dei comitati etici di ciascuno degli Stati membri coinvolti nella sperimentazione in questione. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| 2. Gli Stati membri possono inoltre prescrivere un parere del comitato etico per ciascun sito relativamente alle sue strutture e capacità in rapporto alla sperimentazione clinica proposta. Entro 15 giorni dalla data di ricevimento del parere di cui al parere di cui al pararafo 1 il comitato etico chiamato ad esprimersi sul sito formula un parere favorevole o contrario all'esecuzione della sperimentazione in quel determinato sito. | 2. Nel caso di una sperimentazione multicentro gli Stati membri possono prescrivere un parere del comitato etico di un sito in particolare tra tutti quelli che partecipano alla sperimentazione multicentro, che riguardi esclusivamente le strutture e la capacità del sito in questione. Il comitato etico chiamato ad esprimersi sul sito dispone di 15 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della richiesta di cui al precedente paragrafo 1 per formulare un parere debitamente motivato. In caso di parere negativo la sperimentazione clinica non potrà essere condotta in quel sito specifico, tuttavia senza pregiudizio alcuno per gli altri siti coinvolti, né per il parere di cui al precedente paragrafo 1. |
| *Articolo 6* | *Articolo 6* |
| La Commissione, di concerto con gli Stati membri e le parti interessate, stabilisce dettagliate linee guida concernenti il modello e la documentazione necessaria per inoltrare una domanda allo scopo di ottenere il parere di un comitato etico, nonché le opportune garanzie per la tutela dei dati personali, in particolare in merito alle informazioni da fornire ai soggetti sottoposti alla sperimentazione. | (invariato) |
| CAPITOLO III | |
| **Inizio di una sperimentazione clinica** | **Inizio di una sperimentazione clinica** |
| *Articolo 7* | *Articolo 7* |
| | Gli Stati membri adottano le misure necessarie per consentire l'inizio di una sperimentazione clinica in conformità della procedura descritta in appresso. |
| 1. Prima dell'inizio di una sperimentazione clinica, lo sponsor ne fa domanda agli Stati membri nei quali tale sperimentazione avrà luogo. | 1. Prima dell'inizio di una sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a trasmetterne notifica all'autorità competente dello o degli Stati membri nei quali intende svolgere la sperimentazione e contemporaneamente a presentare la richiesta di parere di cui all'articolo 4, paragrafo 4. |
| 2. Gli Stati membri autorizzano gli sponsor ad iniziare la sperimentazione clinica dopo che il comitato etico ha emesso parere favorevole, ma possono decidere che per alcune sperimentazioni cliniche si applicano le disposizioni di cui al paragrafo 3. | 2. Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e se, entro 30 giorni dalla data di ricevimento della notifica di cui al precedente paragrafo 1, le autorità competenti dello Stato membro interessato non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. |
| 3. Per le sperimentazioni cliniche che non rientrano in quanto disposto al paragrafo 2 gli Stati membri autorizzano lo sponsor ad iniziare una determinata sperimentazione clinica al termine di un periodo di 30 giorni dalla data di ricevimento di una domanda valida, a condizione che nel frattempo non siano state comunicate ragioni motivate di rigetto. | |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| Entro 30 giorni dal ricevimento della motivazione di rigetto lo sponsor ha un'unica possibilità di modificare la domanda in modo da tenere in debita considerazione le motivazioni notificate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la domanda come indicato, questa è da considerare respinta. | In caso contrario, entro 30 giorni dal ricevimento della motivazione di rigetto da parte delle autorità competenti dello Stato membro interessato, lo sponsor ha un'unica possibilità di modificare il contenuto della notifica di cui al paragrafo 1 del presente articolo in modo da tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la notifica come indicato, questa è da considerare respinta e la sperimentazione non può avere inizio. |
| | 3. In caso di sperimentazioni cliniche di medicinali in fase di sperimentazione che rientrano nelle categorie dei medicinali definite nella parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93 in particolare i medicinali destinati alla terapia genica e quelli destinati alla terapia cellulare, è fatto obbligo di inviare all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali copia della notifica di cui al paragrafo 1 del presente articolo, ovvero della notifica modificata in applicazione delle disposizioni di cui al paragrafo 2 del presente articolo.<br><br>In caso di sperimentazioni cliniche di medicinali che rispondono alle caratteristiche di cui alla parte B dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93 lo sponsor può trasmettere all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali la notifica di cui al paragrafo 1 del presente articolo, ovvero la notifica modificata in applicazione delle disposizioni di cui al paragrafo 2 del presente articolo. |
| | 4. Tuttavia, l'autorizzazione scritta è obbligatoria prima dell'inizio di sperimentazioni cliniche sui medicinali di cui alla parte A dell'allegato al regolamento (CEE) n. 2309/93 e sui medicinali che rispondono a caratteristiche particolari definite e disciplinate da una direttiva adottata conformemente alla procedura di cui all'articolo 2 quater della direttiva 75/318/CEE.<br><br>Tale autorizzazione ai fini dell'inizio di una sperimentazione clinica è concessa dalle autorità competenti degli Stati membri entro 60 giorni dalla data di ricevimento della notifica di cui al paragrafo 1 del presente articolo e previa formulazione di un parere favorevole da parte del comitato etico, fatta salva la procedura applicabile in caso di obiezioni descritta al paragrafo 2 del presente articolo.<br><br>L'autorizzazione per l'inizio della sperimentazione clinica è rilasciata allo sponsor. Il comitato etico e l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali ricevono notifica della concessione di tale autorizzazione. |
| 4. Le modifiche al protocollo sono notificate agli Stati membri e sono considerate accettate, a condizione che, entro 30 giorni, l'autorità competente non notifichi le sue motivazioni di rigetto.<br><br>Qualora siano notificate motivazioni di rigetto, si applica la procedura di cui al paragrafo 3. | (cfr. il nuovo articolo 8, paragrafo 1) |
| 5. Fatto salvo il paragrafo 4, lo sponsor può adottare misure di sicurezza urgenti al fine di eliminare un pericolo incombente per i soggetti sperimentali. | (cfr. il nuovo articolo 8, paragrafo 2) |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| 6. Entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor notifica agli Stati membri la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni. | (cfr. il nuovo articolo 8, paragrafo 3) |
| 7. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida concernenti il modello e il contenuto della domanda e la documentazione da presentare circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, eventuali prove tossicologiche o farmacologiche, il protocollo e informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il fascicolo del ricercatore, nonché il contenuto della notifica di cessazione della sperimentazione. | 5. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida concernenti il modello e il contenuto della notifica di cui al paragrafo 1 del presente articolo, nonché la documentazione da presentare in allegato alla notifica circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il fascicolo del ricercatore e la dichiarazione di cessazione della sperimentazione. |
| | **Esecuzione di una sperimentazione clinica** |
| | *Articolo 8* |
| | (nuovo) |
| | L'esecuzione di una sperimentazione clinica può essere modificata come indicato in appresso. |
| | 1. A sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche sostanziali al protocollo tali da poter incidere sulla sicurezza dei soggetti sperimentali, modificare i criteri scientifici di valutazione, i criteri di reclutamento o esclusione dei soggetti sperimentali, il numero dei soggetti, la durata del trattamento, le dosi dei medicinali in fase di sperimentazione e le prove cliniche e biologiche effettuate durante il *follow-up* dei soggetti. In tal caso lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e informa il o i comitati etici interessati e l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali qualora la sperimentazione clinica in questione risponda alle caratteristiche di cui all'articolo 7, paragrafo 4, primo comma.<br><br>In base agli elementi di cui all'articolo 4, paragrafo 3 e nel rispetto delle disposizioni di cui all'articolo 5, entro 30 giorni dalla data in cui è stato adito il comitato etico emette un parere sulla proposta di modifica del protocollo. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.<br><br>Qualora il comitato si esprima favorevolmente e se entro 30 giorni dalla data di notifica delle modifiche sostanziali proposte le autorità competenti degli Stati membri non hanno sollevato obiezioni motivate nei confronti di tali modifiche, lo sponsor può svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario lo sponsor tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche al protocollo, oppure ritira la sua proposta di modifica. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| | Nel caso di sperimentazioni cliniche per le quali è fatto obbligo ottenere in precedenza un'autorizzazione scritta conformemente all'articolo 7, paragrafo 4, lo sponsor può svolgere la sperimentazione attenendosi al protocollo modificato solo se il comitato etico si è espresso favorevolmente e se le autorità competenti degli Stati membri hanno concesso una nuova autorizzazione tenendo conto delle modifiche. |
| | 2. Fatte salve le disposizioni del precedente paragrafo 1, in funzione delle circostanze ed in particolare in caso di manifestazione di eventi negativi o effetti indesiderati imprevisti, lo sponsor adotta le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti sperimentali da un pericolo immediato. Lo sponsor informa le autorità competenti e il comitato etico delle misure adottate. |
| | 3. Entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor notifica alle autorità competenti degli Stati membri interessati e al comitato etico la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni e lo sponsor è tenuto a comunicarne chiaramente i motivi. |
| **Scambio di informazioni** | **Scambio di informazioni** |
| *Articolo 8* | *Articolo 9*<br>(ex articolo 8) |
| 1. Lo Stato membro nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inserisce in una base di dati accessibile esclusivamente agli Stati membri, all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e alla Commissione un estratto della domanda iniziale con le eventuali modifiche e, al termine della sperimentazione, la notifica di cessazione. | 1. Gli Stati membri nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inseriscono in una base dati europea accessibile esclusivamente alle autorità competenti degli Stati membri, all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e alla Commissione un estratto della notifica di cui all'articolo 7, paragrafo 1, le eventuali modifiche ad essa apportate conformemente alle disposizioni di cui all'articolo 7, paragrafo 2, eventuali modifiche apportate al protocollo sperimentale conformemente alle disposizioni di cui all'articolo 8, paragrafo 1, il parere favorevole del comitato etico e la notifica di cessazione della sperimentazione. |
| 2. Su richiesta di uno Stato membro o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata notificata la sperimentazione clinica fornisce informazioni supplementari al riguardo. | 2. Su richiesta di uno Stato membro, dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata inoltrata la notifica di cui all'articolo 7, paragrafo 1 fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella base dati europea. |
| 3. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentro effettuate in più di uno Stato membro e qualora vi siano differenze tra questi Stati, la Commissione può invitare gli Stati membri interessati a identificare le ragioni di tali differenze, che vengono prese in considerazione da tutti gli Stati membri. | 3. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentro effettuate in più di uno Stato membro e qualora vi siano differenze tra gli Stati circa le condizioni di inizio o di esecuzione della sperimentazione clinica, la Commissione può invitare gli Stati membri interessati a identificare le ragioni di tali differenze, che vengono prese in considerazione da tutti gli Stati membri nel quadro di una concertazione indetta dalla Commissione con la partecipazione dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| 4. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida sui dati pertinenti da inserire in questa base di dati nonché metodi di trasmissione telematica dei dati. | 4. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida sui dati da inserire in questa base dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, nonché metodi di trasmissione telematica dei dati. Tali linee guida sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati. |
| | **Infrazioni** |
| *Articolo 9* | *Articolo 10* (ex articolo 9) |
| 1. Qualora vengano a mancare le condizioni di cui alla domanda o qualora si rendano disponibili nuove informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza, lo Stato membro può sospendere o vietare la continuazione della sperimentazione e ne informa immediatamente gli altri Stati membri e la Commissione. | 1. Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della notifica di cui all'articolo 7, paragrafo 1 o qualora detenga informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, esso può sospendere o vietare la sperimentazione e ne informa lo sponsor. |
| Lo Stato membro informa gli altri Stati membri e la Commissione delle decisioni prese e dei relativi motivi. | In tal caso lo Stato membro interessato informa immediatamente gli altri Stati membri, il comitato etico interessato, l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e la Commissione delle decisioni prese e dei relativi motivi. |
| 2. Qualora uno Stato membro ritenga che lo sponsor o il ricercatore non soddisfino più gli obblighi loro prescritti, ne informa immediatamente gli altri Stati membri e la Commissione, indicandone i motivi precisi e i provvedimenti da adottare. | 2. Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che lo sponsor o il ricercatore non soddisfino più gli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che ritiene necessario per rimediare a tali circostanze. Lo Stato membro informa immediatamente il comitato etico, gli altri Stati membri e la Commissione di tale piano d'azione. |
| Lo Stato membro informa immediatamente la Commissione circa l'avvio di un procedimento per infrazione. | 3. Qualora a seguito di inosservanza delle disposizioni concernenti l'esecuzione di una sperimentazione clinica uno Stato membro debba avviare un procedimento amministrativo o giudiziario nei confronti dello sponsor o del ricercatore, ne informa immediatamente gli altri Stati membri, la Commissione ed eventualmente l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. |
| CAPITOLO IV | |
| **Fabbricazione, importazione ed etichettatura di medicinali in fase di sperimentazione** | **Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione** |
| *Articolo 10* | *Articolo 11* (ex articolo 10) |
| 1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per garantire che la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate all'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE del Consiglio [1]. | 1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per garantire che la fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione nel territorio della Comunità europea, a prescindere dal fatto che siano stati fabbricati in uno Stato membro o in un paese terzo, sia conforme alle disposizioni di cui alla direttiva 91/356/CEE della Commissione [1] relativa alla buona pratica di fabbricazione dei medicinali e agli atti da essa derivati. |

[1] GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13.

[1] GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| 2. I capitoli IV e V della direttiva 75/319/CEE si applicano ai medicinali in fase di sperimentazione. | 2. Gli Stati membri autorizzano l'importazione da paesi terzi e la libera circolazione sul territorio comunitario dei medicinali in fase di sperimentazione se la persona qualificata di cui al seguente paragrafo 3 è in grado di certificare che il controllo della qualità e l'immissione in commercio del corrispondente lotto sono avvenuti in conformità delle disposizioni del precedente paragrafo 1. |
| 3. Una persona che, al momento in cui la presente direttiva è posta in attuazione in uno Stato membro, eserciti nel medesimo le attività della persona di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE in riferimento a medicinali in fase di sperimentazione, ma non abbia i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, può essere autorizzata a continuare ad esercitare tali attività destinate alla fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione nello Stato membro in questione. | 3. Una persona che, al momento dell'attuazione della presente direttiva nello Stato membro in cui tale persona è stabilita, trattandosi di medicinali in fase di sperimentazione eserciti le attività della persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE del Consiglio pur non avendo i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, è autorizzata a continuare ad esercitare tali attività destinate alla fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione nello Stato membro in questione. |
| | **Etichettatura** |
| *Articolo 11* | *Articolo 12*<br>(ex articolo 11) |
| Le indicazioni da riportare almeno nella/e lingua/e nazionale/i sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario sono pubblicate dalla Commissione nella Guida alla buona pratica di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione che deve essere adottata in conformità dell'articolo 19, lettera a), della direttiva 75/319/CEE. | (invariato) |
| CAPITOLO V | |
| **Osservanza delle disposizioni** | **Osservanza delle norme di buona pratica clinica** |
| *Articolo 12* | *Articolo 13*<br>(ex articolo 12) |
| 1. L'osservanza delle norme di buona pratica clinica viene verificata a nome della Comunità tramite accertamenti in sito, ivi compreso il sito di sperimentazione e di fabbricazione, eventuali laboratori utilizzati e/o la sede dello sponsor, effettuati da ispettori incaricati dagli Stati membri. | 1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica, gli Stati membri designano ispettori incaricati di ispezionare i luoghi coinvolti nell'esecuzione di una sperimentazione clinica e in particolare il sito o i siti in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale da sottoporre a sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali dello sponsor, qualora vi si svolgano tali analisi.<br><br>Le ispezioni sono effettuate da uno Stato membro che informa l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali; esse sono svolte a nome della Comunità e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Il coordinamento di tali ispezioni incombe all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. |
| 2. Al termine dell'ispezione viene preparata una relazione che è messa a disposizione, a richiesta, dello sponsor, di qualsiasi altro Stato membro o dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. | 2. Al termine dell'ispezione viene preparata una relazione indirizzata allo sponsor. Copia della relazione è trasmessa all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. Su richiesta motivata la relazione può essere messa a disposizione anche del ricercatore, del comitato etico, di qualsiasi altro Stato membro e della Commissione. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| 3. Qualora esistano differenze tra gli Stati membri circa l'osservanza delle disposizioni della presente direttiva, la Commissione può richiedere una nuova ispezione. Il coordinamento di tali ispezioni incombe all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. | 3. Su richiesta dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali la Commissione può richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell'osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri. |
| 4. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra Comunità e paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata da parte di uno Stato membro o su propria iniziativa, può richiedere l'ispezione di un sito di sperimentazione e/o della sede dello sponsor e/o del fabbricante stabiliti in un paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori adeguatamente qualificati provenienti dalla Comunità. | 4. (invariato) |
| 5. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, con l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e con le parti interessate, stabilisce linee guida dettagliate sulla documentazione, l'archiviazione, l'idoneità degli ispettori e le procedure di ispezione a dimostrazione dell'osservanza della presente direttiva. | 5. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e le parti interessate, stabilisce linee guida dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che funge da fascicolo permanente della sperimentazione, all'archiviazione, all'idoneità degli ispettori e alle procedure di ispezione necessarie per verificare la conformità della sperimentazione clinica in questione alle disposizioni della presente direttiva e ai testi giuridici adottati ai fini della sua applicazione. |
| CAPITOLO VI | |
| **Notifica di eventi negativi** | **Notifica di eventi negativi** |
| *Articolo 13* | *Articolo 14* |
| | (ex articolo 13) |
| 1. Il ricercatore informa immediatamente lo sponsor di qualsiasi grave evento negativo, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel fascicolo del ricercatore come non soggetti ad obbligo di immediata segnalazione. All'immediata segnalazione seguono dettagliate relazioni scritte. Tali dichiarazioni, quella immediata e le successive identificano i soggetti sottoposti a sperimentazione esclusivamente tramite i codici loro assegnati. | 1. (invariato) |
| 2. Gli eventi negativi e/o le anomalie di laboratorio che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza vengono riferiti al comitato etico e allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo. | 2. (invariato) |
| 3. Per gli eventi letali il ricercatore fornisce allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta. | 3. (invariato) |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
| --- | --- |
| | 4. Lo sponsor conserva le registrazioni dettagliate di tutte le segnalazioni concernenti sospetti eventi negativi effettuate dal/dai ricercatore/i. Tali informazioni vengono inoltrate agli Stati membri sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica. |
| | **Notifica di effetti indesiderati** |
| | *Articolo 15* |
| | (ex articolo 13, paragrafo 4, 6 e 7) |
| 4. Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative ad effetti indesiderati imprevisti che abbiano avuto esito letale o siano potenzialmente letali vengano registrate e segnalate al più presto allo Stato membro sul cui territorio sono stati osservati tali effetti, e comunque entro 7 giorni da quando lo sponsor ne è venuto a conoscenza. Tutti gli altri gravi casi di effetti indesiderati che non siano letali o potenzialmente letali sono segnalati al più presto e comunque entro 15 giorni. Lo sponsor provvede anche ad informare tutti i ricercatori. | 1. Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a gravi effetti indesiderati imprevisti che abbiano avuto esito letale o siano potenzialmente letali per i soggetti sperimentali siano registrate e segnalate al più presto allo Stato membro sul cui territorio sono stati osservati tali effetti, e comunque entro e non oltre 7 giorni da quando lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta.<br><br>Tutti gli altri casi di gravi effetti indesiderati imprevisti che non siano letali o potenzialmente letali per i soggetti sperimentali sono comunicati dallo sponsor allo Stato membro sul cui territorio si sono manifestati e al comitato etico al più presto e comunque entro e non oltre 15 giorni.<br><br>Lo sponsor provvede anche ad informare tutti gli altri ricercatori circa tali gravi effetti indesiderati imprevisti concernenti il medicinale. |
| 5. Lo sponsor conserva inoltre le registrazioni dettagliate di tutte le segnalazioni concernenti sospetti eventi negativi effettuate dal/dai ricercatore/i. Tali informazioni vengono inoltrate allo Stato membro sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica. | (cfr. il nuovo articolo 14, paragrafo 4) |
| 6. Ad intervalli quantomeno annuali, durante l'esecuzione della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce allo Stato membro sul cui territorio esse si svolgono un elenco di tutti gli effetti indesiderati gravi sospetti osservati nel corso dell'intero studio sperimentale ed una sintesi delle condizioni di sicurezza dei soggetti nella sperimentazione. | 2. Ogni anno per l'intero periodo di esecuzione della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge un elenco di tutti i sospetti gravi effetti indesiderati imprevisti osservati nel corso dell'intero periodo ed una sintesi delle condizioni di sicurezza dei soggetti sperimentali. |
| 7. Ciascuno Stato membro garantisce la registrazione e l'immediata segnalazione all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali di qualsiasi grave effetto indesiderato sospetto non previsto osservato nel proprio territorio e correlato ad un medicinale sottoposto a sperimentazione di cui è venuto a conoscenza, e comunque non più tardi di 15 giorni dalla data di ricevimento di tale informazione.<br><br>L'Agenzia europea di valutazione dei medicinali informa le autorità competenti degli altri Stati membri. | 3. Ciascuno Stato membro garantisce che entro e non oltre 15 giorni dalla data di osservazione nel proprio territorio venga registrato e immediatamente segnalato alle proprie autorità qualsiasi sospetto grave effetto indesiderato imprevisto, di cui al precedente paragrafo 2, e quindi comunicato all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali che informa immediatamente le autorità competenti degli altri Stati membri. |

| TESTO ORIGINALE | TESTO MODIFICATO |
|---|---|
| | *Articolo 16*<br>(ex articolo 13, paragrafo 8) |
| 8. La Commissione, di concerto con l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, con gli Stati membri e con le parti interessate, stabilisce linee guida sulla raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni riguardanti gli eventi negativi e gli effetti indesiderati. | (invariato) |
| CAPITOLO VII | |
| **Disposizioni generali** | **Disposizioni generali** |
| *Articolo 14* | *Articolo 17*<br>(ex articolo 14) |
| La presente direttiva lascia immodificata la responsabilità generale, civile e penale, sia dello sponsor, sia del ricercatore.<br>Sempreché gli Stati membri non abbiano stabilito particolari condizioni per circostanze eccezionali, i medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica non sono venduti. Gli Stati membri notificano alla Commissione le predette condizioni. | (invariato) |
| *Articolo 15* | *Articolo 18*<br>(ex articolo 15) |
| Le modifiche eventualmente necessarie per aggiornare le disposizioni della presente direttiva al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnologico sono adottate in conformità delle disposizioni di cui all'articolo 2 quater della direttiva 75/318/CEE. | (invariato) |
| *Articolo 16* | *Articolo 19*<br>(ex articolo 16) |
| Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 1º gennaio 1999. Essi ne informano immediatamente la Commissione. | Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 1º ... 2001. Essi ne informano immediatamente la Commissione. |
| Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le procedure per tale riferimento sono adottate dagli Stati membri. | (invariato) |
| Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva. | (invariato) |
| *Articolo 17* | *Articolo 20*<br>(ex articolo 17) |
| Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva. | (invariato) |