

**DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO****del 4 aprile 2001****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 95,

vista la proposta della Commissione <sup>(1)</sup>,

visto il parere del Comitato economico e sociale <sup>(2)</sup>,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato <sup>(3)</sup>,

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(4)</sup>, stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale siano accompagnate da un fascicolo contenente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto. La direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali <sup>(5)</sup>, stabilisce norme uniformi per la compilazione e la presentazione dei fascicoli.

(2) I principi di base generalmente accettati per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fondano sulla protezione dei diritti dell'uomo e della dignità umana per quanto riguarda le applicazioni della biologia e della medicina, cui fa riferimento, ad esempio, la versione del 1996 della dichiarazione di Helsinki. La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una valutazione dei rischi basata sui risultati di sperimentazioni tossicologiche precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, dal controllo dei comitati etici, dalle autorità competenti degli Stati membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali.

(3) Occorre tutelare in modo particolare le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso a una sperimentazione clinica. Spetta agli Stati membri definire disposizioni a tal fine. Queste persone non possono essere incluse in sperimentazioni cliniche se gli stessi risultati possono essere ottenuti su persone che sono in grado di dare il proprio consenso. Tali persone devono di norma partecipare a sperimentazioni cliniche soltanto qualora vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi al paziente un beneficio diretto superiore ai rischi. Tuttavia, nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento di questa parte della popolazione. I bambini costituiscono una fascia di popolazione particolarmente bisognosa di tutela, che presenta differenze rispetto agli adulti per quanto riguarda lo sviluppo, la fisiologia e la psicologia; sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. I medicinali destinati ai bambini, compresi i vaccini, devono essere scientificamente testati prima di un loro impiego generalizzato. Questo obiettivo può essere raggiunto soltanto attraverso una sperimentazione approfondita dei farmaci che possono avere una notevole rilevanza clinica per i bambini. Le sperimentazioni cliniche necessarie a tale scopo dovrebbero svolgersi tutelando al massimo le persone che si sottopongono ai test. È quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica.

(4) Nel caso di altre persone incapaci di dare il proprio consenso, ad esempio le persone affette da demenza, i pazienti psichiatrici ecc., l'inclusione nelle sperimentazioni cliniche deve avvenire in base a criteri ancora più restrittivi. I medicinali da sperimentare possono essere somministrati a tutte tali persone solo se vi sia motivo di ritenere che tale somministrazione rechi un beneficio diretto ai pazienti superiore ai rischi. In tali casi, inoltre, prima della partecipazione a ogni sperimentazione clinica di questo genere, è necessario il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, dato in cooperazione col medico curante.

<sup>(1)</sup> GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9 e GU C 161 dell'8.6.1999, pag. 5.

<sup>(2)</sup> GU C 95 del 30.3.1998, pag. 1.

<sup>(3)</sup> Parere del Parlamento europeo del 17 novembre 1998 (GU C 379 del 7.12.1998, pag. 27), posizione comune del Consiglio del 20 luglio 2000 (GU C 300 del 20.10.2000, pag. 32) e decisione del Parlamento europeo del 12 dicembre 2000 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale). Decisione del Consiglio del 26 febbraio 2001.

<sup>(4)</sup> GU 22 del 9.2.1965, pag. 1/65. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

<sup>(5)</sup> GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9).

(5) La nozione di rappresentante legale fa riferimento alla legislazione nazionale esistente e di conseguenza può comprendere persone fisiche o giuridiche, autorità e organismi previsti dalla legislazione nazionale.

(6) Per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno

della Comunità o in paesi terzi. Occorre che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali sia pertanto perseguita nelle sedi competenti, in particolare la Conferenza internazionale sull'armonizzazione.

- (7) 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, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali <sup>(1)</sup>, tra i quali figurano i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare, devono obbligatoriamente formare oggetto di una valutazione scientifica preliminare a cura dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, in seguito denominata «Agenzia», assistita dal comitato per le specialità medicinali. Nel corso della valutazione il comitato può chiedere informazioni esaustive sui risultati della sperimentazione clinica su cui si basa la richiesta di autorizzazione di immissione in commercio e, pertanto, anche sulle modalità di esecuzione di tale sperimentazione e può persino imporre al richiedente dell'autorizzazione di svolgere sperimentazioni cliniche supplementari. Di conseguenza, è opportuno prevedere disposizioni che consentano all'Agenzia di ottenere tutte le informazioni concernenti lo svolgimento della sperimentazione clinica prevista per questo tipo di medicinali.
- (8) La formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato riduce i ritardi fino all'inizio di sperimentazioni cliniche, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere dei soggetti della sperimentazione clinica mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali.
- (9) È opportuno che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica dispongano di informazioni concernenti il contenuto, l'inizio e la fine della sperimentazione e che tutti gli altri Stati membri possano disporre delle stesse informazioni. Occorre pertanto istituire una banca dati europea per raccogliere tutte queste informazioni nel rispetto delle norme sulla riservatezza.
- (10) La sperimentazione clinica è un'operazione complessa che generalmente dura uno o più anni e implica quasi sempre la partecipazione di numerosi soggetti e di svariati siti sperimentali spesso ubicati in Stati membri diversi. Le pratiche in vigore attualmente negli Stati membri sono notevolmente diverse per quanto riguarda le modalità di inizio e di svolgimento della sperimentazione clinica, nonché per il livello estremamente variabile di obblighi da rispettare per il corretto svolgimento della sperimentazione stessa e, pertanto, possono verificarsi ritardi e complicazioni che ne inficiano l'effettiva esecuzione nel territorio comunitario. Di conseguenza, è necessario semplificare le disposizioni amministrative relative a tali sperimentazioni e armonizzarle introducendo una procedura chiara e trasparente e creando le condizioni propizie per un efficace coordinamento della

sperimentazione clinica da parte di tutti gli organismi interessati nella Comunità.

- (11) Di norma l'autorizzazione dovrebbe essere implicita e pertanto la sperimentazione clinica dovrebbe poter avere inizio se il comitato etico si è espresso in senso favorevole e se l'autorità competente non ha sollevato obiezioni entro un certo termine. Tuttavia, in casi eccezionali di problematiche particolarmente complesse dovrebbe essere richiesta un'esplicita autorizzazione scritta.
- (12) È necessario applicare le norme di buona prassi di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione.
- (13) È opportuno prevedere disposizioni speciali per la loro etichettatura.
- (14) Le sperimentazioni cliniche non commerciali eseguite da ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica possono essere di grande utilità per i pazienti interessati. È pertanto opportuno che la direttiva tenga conto della specificità delle sperimentazioni la cui progettazione non richiede particolari processi di fabbricazione o di confezionamento, qualora tali sperimentazioni siano effettuate con medicinali autorizzati all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE, fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni delle direttive 75/319/CEE e 91/356/CEE, e su pazienti che presentano le medesime caratteristiche contemplate dalle indicazioni specificate in detta autorizzazione all'immissione sul mercato. L'etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione di questo genere dovrebbe essere soggetta alle disposizioni semplificate stabilite nelle norme di buona pratica di fabbricazione per i medicinali in fase di sperimentazione e nella direttiva 91/356/CEE.
- (15) Per 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.
- (16) È opportuno che il soggetto della sperimentazione consenta che le informazioni personali che lo riguardano siano esaminate, in occasione delle ispezioni, dalle autorità competenti e da persone autorizzate, a condizione che tali informazioni siano tenute strettamente riservate e non siano rese pubbliche.
- (17) 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 <sup>(2)</sup>.
- (18) È altresì necessario adottare disposizioni per il controllo delle reazioni avverse che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure comunitarie di sorveglianza (farmacovigilanza) allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio.

<sup>(1)</sup> GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 649/98 della Commissione (GU L 88 del 24.3.1998, pag. 7).

<sup>(2)</sup> GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

(19) Le misure necessarie per l'attuazione della presente direttiva sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione <sup>(1)</sup>,

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

#### Articolo 1

### Ambito di applicazione

1. La presente direttiva fissa disposizioni specifiche riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione pluricentrica, effettuata sull'uomo e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE, per quanto riguarda in particolare l'applicazione della buona pratica clinica. La presente direttiva non si applica alla sperimentazione non interventistica.

2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, vincolanti ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica.

3. I principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi sono adottati e, se del caso, riveduti per tener conto dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico, secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

La Commissione pubblica tali linee guida dettagliate.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengono concepite e condotte e i loro esiti comunicati secondo i principi di buona pratica clinica.

#### Articolo 2

### Definizioni

Ai fini della presente direttiva si intende per:

a) «sperimentazione clinica»: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia.

Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico sito o in più siti, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri;

b) «sperimentazione clinica pluricentrica»: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i siti 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;

c) «sperimentazione non interventistica»: lo studio nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione di commercializzazione. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non deve essere applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;

d) «medicinale in fase di sperimentazione»: principio attivo in forma farmaceutica o placebo sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

e) «sponsor»: la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

f) «sperimentatore»: il medico o la persona che esercita una professione riconosciuta nello Stato membro ai fini della ricerca a causa delle conoscenze scientifiche e dell'esperienza in materia di trattamento dei pazienti che richiede. Lo sperimentatore è responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere pertanto definito «sperimentatore principale»;

g) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;

h) «protocollo»: il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;

i) «soggetto»: la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in fase di sperimentazione sia con funzioni di controllo;

<sup>(1)</sup> GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

- j) «consenso informato»: la decisione scritta, datata e firmata, di partecipare ad una sperimentazione clinica presa spontaneamente, dopo essere stata debitamente informata della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione ed aver ricevuto una documentazione appropriata, da una persona capace di dare il proprio consenso ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo previsti dalla legge. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, secondo quanto disposto dalla legislazione nazionale;
- k) «comitato etico»: organismo indipendente in uno Stato membro, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenerne il consenso informato;
- l) «ispezione»: svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi 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 a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'autorità competente;
- m) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;
- n) «reazione avversa»: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;
- o) «evento avverso serio o reazione avversa seria»: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita;
- p) «reazione avversa inattesa»: reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto (come il dossier per lo sperimentatore per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato o, nel caso di un prodotto autorizzato, il foglietto illustrativo allegato al sunto delle caratteristiche del prodotto).

### Articolo 3

#### Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La presente direttiva non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali concernenti la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica qualora risultino più ampie rispetto a quelle della presente direttiva e purché siano conformi alle procedure e ai tempi previsti da quest'ultima. Gli Stati membri adottano, qualora non lo abbiano ancora fatto, norme esaustive per tutelare da ogni abuso le persone incapaci di dare il loro consenso informato.
2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:
  - a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il comitato etico e/o l'autorità competente sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
  - b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore o un membro del gruppo di sperimentazione, di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
  - c) siano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla direttiva 95/46/CE;
  - d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia dato il suo consenso informato dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, secondo quanto disposto dalla legislazione nazionale;
  - e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
  - f) esistano disposizioni in materia di assicurazione o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor.
3. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un dentista qualificato.
4. I soggetti della sperimentazione clinica hanno un punto di riferimento che può dare loro ulteriori informazioni.

#### Articolo 4

### Sperimentazione clinica sui minori

In aggiunta a tutte le altre restrizioni pertinenti, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa solo se:

- a) è stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale; il consenso deve rispecchiare la volontà presunta del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò arrechi pregiudizio a quest'ultimo;
- b) il minore ha ricevuto da personale esperto nel trattare con minori informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un minore in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti e solo nel caso in cui la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve ricollegarsi direttamente ad uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;
- f) sono stati seguiti i pertinenti orientamenti scientifici dell'Agenzia;
- g) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili, in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- h) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della pediatria o che si è preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico; e
- i) l'interesse del paziente prevale sempre sugli interessi della scienza e della società.

#### Articolo 5

### Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto;
- b) la persona che non è in grado di fornire validamente il proprio consenso informato, ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un soggetto sperimentale in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e si ricollega direttamente ad uno stato clinico suscettibile di mettere a repentaglio la vita o debilitante di cui l'incapace soffre;
- f) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- g) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della malattia in questione e per quanto riguarda il gruppo di pazienti interessato o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia in questione e del gruppo di pazienti interessato;
- h) gli interessi dei pazienti prevalgono sempre su quelli della scienza e della società; e
- i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.

#### Articolo 6

### Comitato etico

1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.
2. Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:
  - a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;
  - b) il carattere soddisfacente della valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) e la fondatezza delle conclusioni;

- c) il protocollo;
- d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- e) il dossier per lo sperimentatore;
- f) la qualità delle strutture;
- g) l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura per giungere al consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite all'articolo 3;
- h) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- i) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;
- j) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di risarcimento o indennizzo dei ricercatori e dei soggetti della sperimentazione e gli elementi pertinenti del contratto tra lo sponsor e il sito;
- k) le modalità di selezione dei soggetti.

4. Nonostante le disposizioni del presente articolo, uno Stato membro può decidere di incaricare l'autorità competente che ha designato a norma dell'articolo 9, di esaminare gli elementi di cui al paragrafo 3, lettere h), i) e j) del presente articolo e di esprimere un parere al riguardo.

Quando uno Stato membro si avvale di questa disposizione, ne informa la Commissione, gli altri Stati membri e l'Agenzia.

5. Il comitato etico dispone di un termine di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato.

6. Durante il periodo di esame della richiesta di parere, il comitato etico può inviare una sola richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite dal richiedente. Il termine previsto al paragrafo 5 è sospeso fino al ricevimento delle informazioni complementari.

7. Non è ammessa alcuna proroga del termine di 60 giorni di cui al paragrafo 5, fatte salve le sperimentazioni che comportino medicinali per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengano organismi geneticamente modificati, nel cui caso è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato, secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di durata dell'autorizzazione.

#### Articolo 7

#### Parere unico

Per le sperimentazioni cliniche pluricentriche limitate al territorio di un unico Stato membro, gli Stati membri stabiliscono una procedura secondo cui, a prescindere dal numero dei comitati etici, per lo Stato membro in questione è sufficiente ottenere un unico parere.

Per sperimentazioni cliniche pluricentriche condotte contemporaneamente in diversi Stati membri sono previsti pareri unici dei comitati etici di ciascuno degli Stati membri coinvolti nella sperimentazione in questione.

#### Articolo 8

#### Indicazioni dettagliate

La Commissione, in consultazione con gli Stati membri e le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate concernenti il modello e la documentazione necessaria per inoltrare una domanda allo scopo di ottenere il parere di un comitato etico, in particolare in merito alle informazioni da fornire ai soggetti della sperimentazione, nonché le opportune garanzie per la tutela dei dati personali.

#### Articolo 9

#### Inizio di una sperimentazione clinica

1. Gli Stati membri adottano le misure necessarie per consentire l'inizio di una sperimentazione clinica secondo la procedura di cui al presente articolo.

Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e se le autorità competenti dello Stato membro interessato non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze dello sponsor.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a presentare una domanda di autorizzazione nella forma prescritta all'autorità competente dello Stato membro nel quale intende svolgere la sperimentazione.

3. Se l'autorità competente dello Stato membro comunica allo sponsor di avere obiezioni motivate, lo sponsor ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la domanda come indicato, questa è da considerare respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. L'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità competente di cui al paragrafo 2 deve concludersi quanto prima possibile e non può superare i 60 giorni. Gli Stati membri possono, nel loro ambito di competenza, stabilire un termine inferiore a 60 giorni se ciò corrisponde alla prassi in essi seguita. L'autorità competente può tuttavia comunicare allo sponsor prima della scadenza di detto termine di non avere obiezioni.

Non è ammessa un'ulteriore proroga del termine di cui al primo comma, fatte salve le sperimentazioni che comportino il ricorso ai medicinali elencati nel paragrafo 6 per i quali è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite per la durata del termine di autorizzazione.

5. Tuttavia, fatto salvo il paragrafo 6, possono essere soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio ai sensi della direttiva 65/65/CEE e di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché sugli altri medicinali con caratteristiche particolari, quali i prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale o contengano componenti biologiche di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Sono soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto.

7. Tale autorizzazione è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione della direttiva 90/219/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati <sup>(1)</sup>, e della direttiva 90/220/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati <sup>(2)</sup>.

8. La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate concernenti:

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda 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 dossier per lo sperimentatore;
- b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 10, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;
- c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

#### Articolo 10

##### Esecuzione di una sperimentazione clinica

L'esecuzione di una sperimentazione clinica può essere modificata con le modalità seguenti:

<sup>(1)</sup> GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 98/81/CE (GU L 330 del 5.12.1998, pag. 13).

<sup>(2)</sup> GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 15. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 97/35/CE della Commissione (GU L 169 del 27.6.1997, pag. 72).

- a) a sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche al protocollo. Qualora tali modifiche siano sostanziali e tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significative da qualsiasi altro punto di vista, lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e ne informa il comitato etico o rispettivamente i comitati etici competenti a norma degli articoli 6 e 9.

In base agli elementi di cui all'articolo 6, paragrafo 3 e a norma dell'articolo 7, il comitato etico emette un parere entro 35 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.

Se il comitato si esprime favorevolmente e le autorità competenti degli Stati membri non hanno sollevato obiezioni motivate avverso tali modifiche sostanziali, 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 del protocollo, oppure ritira la sua proposta di modifica;

- b) fatta salva la lettera a) e secondo le circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, lo sponsor e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Lo sponsor informa immediatamente le autorità competenti di tali fatti nuovi e delle misure adottate e si assicura che contemporaneamente il comitato etico sia informato;
- c) entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor comunica alle autorità competenti dello o 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.

#### Articolo 11

##### Scambio di informazioni

1. Gli Stati membri nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inseriscono in una banca dati europea, accessibile esclusivamente alle autorità competenti degli Stati membri, all'Agenzia e alla Commissione:

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, paragrafo 3;

- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, lettera a);
  - d) il parere favorevole del comitato etico;
  - e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione;
  - f) l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica.
2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella banca dati europea.

3. La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sui dati da inserire in questa banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia nonché i metodi per lo scambio elettronico dei dati. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

#### Articolo 12

##### Sospensione della sperimentazione o infrazioni

1. Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2 o qualora sia in possesso di 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.

Prima di adottare le proprie decisioni, lo Stato membro chiede il parere dello sponsor e/o dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato. Tale parere deve essere espresso entro un termine di una settimana.

In tal caso l'autorità competente interessata informa immediatamente le altre autorità competenti, il comitato etico interessato, l'Agenzia e la Commissione della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.

2. Un'autorità competente, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che lo sponsor o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. L'autorità competente interessata informa immediatamente il comitato etico, le altre autorità competenti e la Commissione di tale piano d'azione.

#### Articolo 13

##### Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie affinché la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate al possesso di un'au-

torizzazione. Al fine di ottenere l'autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

2. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1 disponga in maniera permanente e continua di almeno una persona qualificata, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel paragrafo 3 del presente articolo, che posseda i requisiti di cui all'articolo 23 della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali <sup>(1)</sup>.

3. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, abbia, nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 25 della suddetta direttiva, la responsabilità di vigilare affinché:

- a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano <sup>(2)</sup>, il fascicolo di specifica del prodotto e l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle di cui alla direttiva 91/356/CEE della Commissione, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di raffronto proveniente da paesi terzi e dotato di autorizzazione di immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, sperimentazioni o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva.

Le indicazioni dettagliate concernenti gli elementi di cui tener conto nella valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti nella Comunità sono elaborate secondo le linee guida di buona pratica di fabbricazione, in particolare il loro allegato 13. Tali indicazioni saranno adottate secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2 della presente direttiva e pubblicate a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

<sup>(1)</sup> GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

<sup>(2)</sup> GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.



Se le disposizioni di cui alle lettere a), b) o c) sono rispettate, i medicinali sottoposti a sperimentazione sono dispensati da ulteriori controlli quando sono importati in un altro Stato membro corredati dei certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata.

4. In tutti i casi, la persona qualificata deve attestare in un registro o in un documento equivalente che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro o documento equivalente deve essere aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e restare a disposizione degli agenti designati dall'autorità competente per un periodo specificato dalle disposizioni degli Stati membri interessati. Tale periodo non sarà comunque inferiore a 5 anni.

5. Una persona che, alla data di messa in applicazione della presente direttiva, eserciti nello Stato membro in cui si trova le attività della persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, per quanto riguarda i medicinali in fase di sperimentazione, pur non avendo i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, è autorizzata a continuare ad esercitare tali attività nello Stato membro in questione.

#### Articolo 14

#### **Etichettatura**

Le indicazioni, da riportare almeno nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro, 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 prassi di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione che deve essere adottata a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

Inoltre, tale guida stabilisce disposizioni adeguate relative all'etichettatura dei medicinali per la ricerca destinati alle sperimentazioni cliniche con le seguenti caratteristiche:

- la progettazione della sperimentazione non richiede una particolare fabbricazione o confezione,
- la sperimentazione è effettuata con medicinali autorizzati, nello Stato membro interessato dallo studio, all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE e fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni della direttiva 75/319/CEE,
- i soggetti che partecipano alla sperimentazione hanno le stesse caratteristiche di quelli contemplati dalle indicazioni di cui all'autorizzazione sopracitata.

#### Articolo 15

#### **Verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione**

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, gli Stati membri designano ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il sito o i siti in

cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali dello sponsor.

Le ispezioni sono effettuate dall'autorità competente dello Stato membro interessato, che informa l'Agenzia; 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, nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93. Al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

2. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione. Tale relazione deve essere tenuta a disposizione dello sponsor salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del comitato etico e dell'Agenzia su richiesta motivata.

3. La Commissione può, su richiesta dell'Agenzia nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, 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 la Comunità e paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre 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 della Comunità adeguatamente qualificati.

5. Le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione necessarie per verificare la conformità della sperimentazione clinica in questione alle disposizioni della presente direttiva sono adottate e rivedute secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

#### Articolo 16

#### **Notificazione di eventi avversi**

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata. Alla notificazione immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notificazione, come nelle relazioni successive i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice.

2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.

3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore comunica allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta.
4. Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi notificatigli dal/dagli sperimentatori. Tali registri sono consegnati agli Stati membri sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica, a loro richiesta.

#### Articolo 17

##### Notificazione delle reazioni avverse serie

1. a) Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro 7 giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro 8 giorni dalla prima segnalazione.
  - b) Tutti i sospetti di altre reazioni avverse serie inattese sono notificati alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato, al più presto e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta.
  - c) Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.
  - d) Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.
2. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.
3. a) Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.
  - b) L'Agenzia mette a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri l'informazione notificata dallo sponsor.

#### Articolo 18

##### Indicazioni relative alle relazioni

La Commissione, in consultazione con l'Agenzia, con gli Stati membri e con le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sulla raccolta, sulla verifica e sulla presenta-

zione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

#### Articolo 19

##### Disposizioni generali

La presente direttiva lascia impregiudicata la responsabilità civile e penale dello sponsor o dello sperimentatore. A tal fine, lo sponsor, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunità.

I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dallo sponsor, a meno che gli Stati membri abbiano stabilito condizioni precise applicabili in casi eccezionali.

Gli Stati membri informano la Commissione delle condizioni eventualmente stabilite.

#### Articolo 20

##### Adeguamento al progresso scientifico e tecnico

La presente direttiva è adeguata al progresso scientifico e tecnico secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

#### Articolo 21

##### Comitato

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito all'articolo 2 ter della direttiva 75/318/CEE (in prosieguo: «il comitato»).
2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6 della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

3. Il comitato adotta il proprio regolamento interno.

#### Articolo 22

##### Attuazione

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva anteriormente al 1° maggio 2003. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Essi applicano tali disposizioni al più tardi a decorrere dal 1° maggio 2004.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità di tale riferimento sono adottate dagli Stati membri.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni di diritto interno che adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva.

*Articolo 23*

**Entrata in vigore**

La presente direttiva entra in vigore il giorno della pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

*Articolo 24*

**Destinatari**

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Lussemburgo, addì 4 aprile 2001.

*Per il Parlamento europeo*

*La Presidente*

N. FONTAINE

*Per il Consiglio*

*Il Presidente*

B. ROSENGREN

---