

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(1),
visto il parere del Comitato economico e sociale(2),
deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato(3),
considerando quanto segue:

Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION

Having regard to the Treaty establishing the European Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission(1),

Having regard to the opinion of the Economic and Social Committee(2),

Acting in accordance with the procedure laid down in Article 251 of the Treaty(3),

Whereas:

(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(4), 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(5), stabilisce norme uniformi per la compilazione e la presentazione dei fascicoli.

1) Council Directive [65/65/EEC](#) of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products(4) requires that applications for authorisation to place a medicinal product on the market should be accompanied by a dossier containing particulars and documents relating to the results of tests and clinical trials carried out on the product. Council Directive [75/318/EEC](#) of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products(5) lays down uniform rules on the compilation of dossiers including their presentation

(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.

(2) The accepted basis for the conduct of clinical trials in humans is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being with regard to the application of biology and

medicine, as for instance reflected in the 1996 version of the Helsinki Declaration. The clinical trial subject's protection is safeguarded through risk assessment based on the results of toxicological experiments prior to any clinical trial, screening by ethics committees and Member States' competent authorities, and rules on the protection of personal data.

(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.

(3) Persons who are incapable of giving legal consent to clinical trials should be given special protection. It is incumbent on the Member States to lay down rules to this effect. Such persons may not be included in clinical trials if the same results can be obtained using persons capable of giving consent. Normally these persons should be included in clinical trials only when there are grounds for expecting that the administering of the medicinal product would be of direct benefit to the patient, thereby outweighing the risks. However, there is a need for clinical trials involving children to improve the treatment available to them. Children represent a vulnerable population with developmental, physiological and psychological differences from adults, which make age- and development- related research important for their benefit. Medicinal products, including vaccines, for children need to be tested scientifically before widespread use. This can only be achieved by ensuring that medicinal products which are likely to be of significant clinical value for children are fully studied. The clinical trials required for this purpose should be carried out under conditions affording the best possible protection for the subjects. Criteria for the protection of children in clinical trials therefore need to be laid down.

(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.

(4) In the case of other persons incapable of giving their consent, such as persons with dementia, psychiatric patients, etc., inclusion in clinical trials in such cases should be on an even more restrictive basis. Medicinal products for trial may be administered to all such individuals only when there are grounds for assuming that the direct benefit to the patient outweighs the risks. Moreover, in such cases the written consent of the patient's legal representative, given in cooperation with the treating doctor, is necessary before participation in any such clinical trial.

(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.

. 5) The notion of legal representative refers back to existing national law and consequently may include natural or legal persons, an authority and/or a body provided for by national law

(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.

(6) In order to achieve optimum protection of health, obsolete or repetitive tests will not be carried out, whether within the Community or in third countries. The harmonisation of technical requirements for the development of medicinal products should therefore be pursued through the appropriate fora, in particular the International Conference on Harmonisation

(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(6), 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.

(7) For medicinal products falling within the scope of Part A of the Annex to Council Regulation (EEC) No [2309/93](#) of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products(6), which include products intended for gene therapy or cell therapy, prior scientific evaluation by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (hereinafter referred to as the "Agency"), assisted by the Committee for Proprietary Medicinal Products, is mandatory before the Commission grants marketing authorisation. In the course of this evaluation, the said Committee may request full details of the results of the clinical trials on which the application for marketing authorisation is based and, consequently, on the manner in which these trials were conducted and the same Committee may go so far as to require the applicant for such authorisation to conduct further clinical trials. Provision must therefore be made to allow the Agency to have full information on the conduct of any clinical trial for such medicinal products

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.

8) A single opinion for each Member State concerned reduces delay in the commencement of a trial without jeopardising the well-being of the people participating in the trial or excluding the possibility of rejecting it in specific sites.

(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.

(9) Information on the content, commencement and termination of a clinical trial should be available to the Member States where the trial takes place and all the other Member States should have access to the same information. A European database bringing together this information should therefore be set up, with due regard for the rules of confidentiality

(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.

(10) Clinical trials are a complex operation, generally lasting one or more years, usually involving numerous participants and several trial sites, often in different Member States. Member States' current practices diverge considerably on the rules on commencement and conduct of the clinical trials and the requirements for carrying them out vary widely. This therefore results in delays and complications detrimental to effective conduct of such trials in the Community. It is therefore necessary to simplify and harmonise the administrative provisions governing such trials by establishing a clear, transparent procedure and creating conditions conducive to effective coordination of such clinical trials in the Community by the authorities concerned

(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.

(11) As a rule, authorisation should be implicit, i.e. if there has been a vote in favour by the Ethics Committee and the competent authority has not objected within a given period, it should be possible to begin the clinical trials. In exceptional cases raising especially complex problems, explicit written authorisation should, however, be required

(12) È necessario applicare le norme di buona prassi di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione.

(12) The principles of good manufacturing practice should be applied to investigational medicinal products

(13) È opportuno prevedere disposizioni speciali per la loro etichettatura.

(13) Special provisions should be laid down for the labelling of these products

(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](#).

14) Non-commercial clinical trials conducted by researchers without the participation of the pharmaceuticals industry may be of great benefit to the patients concerned. The Directive should therefore take account of the special position of trials whose planning does not require particular manufacturing or packaging processes, if these trials are carried out with medicinal products with a marketing authorisation within the meaning of Directive [65/65/EEC](#), manufactured or imported in accordance with the provisions of Directives [75/319/EEC](#) and [91/356/EEC](#), and on patients with the same characteristics as those covered by the indication specified in this marketing authorisation. Labelling of the investigational medicinal products intended for trials of this nature should be subject to simplified provisions laid down in the good manufacturing practice guidelines on investigational products and in Directive [91/356/EEC](#)

(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.

(15) The verification of compliance with the standards of good clinical practice and the need to subject data, information and documents to inspection in order to confirm that they have been properly generated, recorded and reported are essential in order to justify the involvement of human subjects in clinical trials.

(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.

(16) The person participating in a trial must consent to the scrutiny of personal information during inspection by competent authorities and properly authorised persons, provided that such personal information is treated as strictly confidential and is not made publicly available.

(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(7).

(17) This Directive is to apply without prejudice to Directive [95/46/EEC](#) of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data(7).

(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.

(18) It is also necessary to make provision for the monitoring of adverse reactions occurring in clinical trials using Community surveillance (pharmacovigilance) procedures in order to ensure the immediate cessation of any clinical trial in which there is an unacceptable level of risk.

(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(8),

(19) The measures necessary for the implementation of this Directive should be adopted in accordance with Council Decision [1999/468/EC](#) of 28 June 1999 laying down the procedures for the exercise of implementing powers conferred on the Commission(8),

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:
HAVE ADOPTED THIS DIRECTIVE:

Articolo 1

Article 1

Ambito di applicazione

Scope

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.

1. This Directive establishes specific provisions regarding the conduct of clinical trials, including multi-centre trials, on human subjects involving medicinal products as defined in Article 1 of Directive [65/65/EEC](#), in particular relating to the implementation of good clinical practice. This Directive does not apply to non-interventional trials.

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.

2. Good clinical practice is a set of internationally recognised ethical and scientific quality requirements which must be observed for designing, conducting, recording and reporting clinical trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this good practice provides assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, and that the results of the clinical trials are credible.

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.

3. The principles of good clinical practice and detailed guidelines in line with those principles shall be adopted and, if necessary, revised to take account of technical and scientific progress in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

La Commissione pubblica tali linee guida dettagliate.

These detailed guidelines shall be published by the Commission

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.

4. All clinical trials, including bioavailability and bioequivalence studies, shall be designed, conducted and reported in accordance with the principles of good clinical practice.

Articolo 2

Article 2

Definizioni

Definitions

Ai fini della presente direttiva si intende per:

For the purposes of this Directive the following definitions shall apply:

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.

(a) "clinical trial": any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of one or more investigational medicinal product(s), and/or to identify any adverse reactions to one or more investigational medicinal product(s) and/or to study absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its (their) safety and/or efficacy;

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;

This includes clinical trials carried out in either one site or multiple sites, whether in one or more than one Member State;

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;

(b) "multi-centre clinical trial": a clinical trial conducted according to a single protocol but at more than one site, and therefore by more than one investigator, in which the trial sites may be located in a single Member State, in a number of Member States and/or in Member States and third countries;

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;

(c) "non-interventional trial": a study where the medicinal product(s) is (are) prescribed in the usual manner in accordance with the terms of the marketing authorisation. The assignment of the patient to a particular therapeutic strategy is not decided in advance by a trial protocol but falls within current practice and the prescription of the medicine is clearly separated from the decision to include the patient in the study. No additional diagnostic or monitoring procedures shall be applied to the patients and epidemiological methods shall be used for the analysis of collected data;

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;

(d) "investigational medicinal product": a pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including products already with a marketing authorisation but used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form;

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

(e) "sponsor": an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial;

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";

(f) "investigator": a doctor or a person following a profession agreed in the Member State for investigations because of the scientific background and the experience in patient care it requires. The investigator is responsible for the conduct of a clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the leader responsible for the team and may be called the principal investigator;

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;

(g) "investigator's brochure": a compilation of the clinical and non-clinical data on the investigational medicinal product or products which are relevant to the study of the product or products in human subjects;

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;

(h) "protocol": a document that describes the objective(s), design, methodology, statistical considerations and organisation of a trial. The term protocol refers to the protocol, successive versions of the protocol and protocol amendments;

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

(i) "subject": an individual who participates in a clinical trial as either a recipient of the investigational medicinal product or a control;

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;

(j) "informed consent": decision, which must be written, dated and signed, to take part in a

clinical trial, taken freely after being duly informed of its nature, significance, implications and risks and appropriately documented, by any person capable of giving consent or, where the person is not capable of giving consent, by his or her legal representative; if the person concerned is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation.

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;

(k) "ethics committee": an independent body in a Member State, consisting of healthcare professionals and non-medical members, whose responsibility it is to protect the rights, safety and wellbeing of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection, by, among other things, expressing an opinion on the trial protocol, the suitability of the investigators and the adequacy of facilities, and on the methods and documents to be used to inform trial subjects and obtain their informed consent;

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;

(l) "inspection": the act by a competent authority of conducting an official review of documents, facilities, records, quality assurance arrangements, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the site of the trial, at the sponsor's and/or contract research organisation's facilities, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect;

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;

(m) "adverse event": any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment;

n) "reazione avversa": qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

(n) "adverse reaction": all untoward and unintended responses to an investigational medicinal product related to any dose administered;

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;

(o) "serious adverse event or serious adverse reaction": any untoward medical occurrence or effect that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a congenital anomaly or birth defect;

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).

(p) "unexpected adverse reaction": an adverse reaction, the nature or severity of which is not consistent with the applicable product information (e.g. investigator's brochure for an unauthorised investigational product or summary of product characteristics for an authorised product).

Articolo 3

Article 3

Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

Protection of clinical trial subjects

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.

1. This Directive shall apply without prejudice to the national provisions on the protection of clinical trial subjects if they are more comprehensive than the provisions of this Directive and consistent with the procedures and time-scales specified therein. Member States shall, insofar as they have not already done so, adopt detailed rules to protect from abuse individuals who are incapable of giving their informed consent.

2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

2. A clinical trial may be undertaken only if, in particular:

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;

(a) the foreseeable risks and inconveniences have been weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and other present and future patients. A clinical trial may be initiated only if the Ethics Committee and/or the competent authority comes to the conclusion that the anticipated therapeutic and public health benefits justify the risks and may be continued only if compliance with this requirement is permanently monitored;

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;

(b) the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, his legal representative has had the opportunity, in a prior interview with the investigator or a member of the investigating team, to understand the objectives, risks and inconveniences of the trial, and the conditions under which it is to be conducted and has also been informed of his right to withdraw from the trial at any time;

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](#);

(c) the rights of the subject to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of the data concerning him in accordance with Directive [95/46/EC](#) are safeguarded

;

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;

(d) the trial subject or, when the person is not able to give informed consent, his legal representative has given his written consent after being informed of the nature, significance, implications and risks of the clinical trial; if the individual is unable to write, oral consent in the presence of at least one witness may be given in exceptional cases, as provided for in national legislation;

e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;

(e) the subject may without any resulting detriment withdraw from the clinical trial at any time by revoking his informed consent;

f) esistano disposizioni in materia di assicurazione o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor.

(f) provision has been made for insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and 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.

3. The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects shall be the responsibility of an appropriately qualified doctor or, where appropriate, of a qualified dentist.

4. I soggetti della sperimentazione clinica hanno un punto di riferimento che può dare loro ulteriori informazioni.

4. The subject shall be provided with a contact point where he may obtain further information.

Articolo 4

Article 4

Sperimentazione clinica sui minori

Clinical trials on minors

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

In addition to any other relevant restriction, a clinical trial on minors may be undertaken only if:

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;

(a) the informed consent of the parents or legal representative has been obtained; consent must represent the minor's presumed will and may be revoked at any time, without detriment to the

minor;

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;

(b) the minor has received information according to its capacity of understanding, from staff with experience with minors, regarding the trial, the risks and the benefits;

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;

(c) the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation or to be withdrawn from the clinical trial at any time is considered by the investigator or where appropriate the principal investigator;

d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;

(d) no incentives or financial inducements are given except compensation;

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;

(e) some direct benefit for the group of patients is obtained from the clinical trial and only where such research is essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods; additionally, such research should either relate directly to a clinical condition from which the minor concerned suffers or be of such a nature that it can only be carried out on minors;

f) sono stati seguiti i pertinenti orientamenti scientifici dell'Agenzia;

(f) the corresponding scientific guidelines of the Agency have been followed;

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;

(g) clinical trials have been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage; both the risk threshold and the degree of distress have to be specially defined and constantly monitored;

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

(h) the Ethics Committee, with paediatric expertise or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics, has endorsed the protocol; and

i) l'interesse del paziente prevale sempre sugli interessi della scienza e della società.

(i) the interests of the patient always prevail over those of science and society.

Articolo 5

Article 5

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

Clinical trials on incapacitated adults not able to give informed legal consent

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:

In the case of other persons incapable of giving informed legal consent, all relevant requirements listed for persons capable of giving such consent shall apply. In addition to these requirements, inclusion in clinical trials of incapacitated adults who have not given or not refused informed consent before the onset of their incapacity shall be allowed only if:

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;

(a) the informed consent of the legal representative has been obtained; consent must represent the subject's presumed will and may be revoked at any time, without detriment to the subject;

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;

(b) the person not able to give informed legal consent has received information according to his/her capacity of understanding regarding the trial, the risks and the benefits;

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;

(c) the explicit wish of a subject who is capable of forming an opinion and assessing this information to refuse participation in, or to be withdrawn from, the clinical trial at any time is considered by the investigator or where appropriate the principal investigator;

d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;

(d) no incentives or financial inducements are given except compensation;

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;

(e) such research is essential to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods and relates directly to a life-threatening or debilitating clinical condition from which the incapacitated adult concerned suffers;

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;

(f) clinical trials have been designed to minimise pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk in relation to the disease and developmental stage; both the risk threshold and the degree of distress shall be specially defined and constantly monitored;

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;

(g) the Ethics Committee, with expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice in clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and patient population concerned, has endorsed the protocol;

h) gli interessi dei pazienti prevalgono sempre su quelli della scienza e della società; e

(h) the interests of the patient always prevail over those of science and society; and

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.

(i) there are grounds for expecting that administering the medicinal product to be tested will produce a benefit to the patient outweighing the risks or produce no risk at all.

Articolo 6

Article 6

Comitato etico

Ethics Committee

1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.

1. For the purposes of implementation of the clinical trials, Member States shall take the measures necessary for establishment and operation of Ethics Committees.

2. Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

2. The Ethics Committee shall give its opinion, before a clinical trial commences, on any issue requested.

3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:

3. In preparing its opinion, the Ethics Committee shall consider, in particular:

a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;

(a) the relevance of the clinical trial and the trial design;

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;

(b) whether the evaluation of the anticipated benefits and risks as required under Article 3(2)(a) is satisfactory and whether the conclusions are justified;

c) il protocollo;

(c) the protocol;

d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;

(d) the suitability of the investigator and supporting staff;

e) il dossier per lo sperimentatore;

(e) the investigator's brochure;

f) la qualità delle strutture;

(f) the quality of the facilities;

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;

(g) the adequacy and completeness of the written information to be given and the procedure to be followed for the purpose of obtaining informed consent and the justification for the research on persons incapable of giving informed consent as regards the specific restrictions laid down in Article 3;

h) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;

(h) provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to a clinical trial;

i) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;

(i) any insurance or indemnity to cover the liability of the investigator and 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;

(j) the amounts and, where appropriate, the arrangements for rewarding or compensating investigators and trial subjects and the relevant aspects of any agreement between the sponsor and the site;

k) le modalità di selezione dei soggetti.

(k) the arrangements for the recruitment of subjects.

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.

4. Notwithstanding the provisions of this Article, a Member State may decide that the competent authority it has designated for the purpose of Article 9 shall be responsible for the consideration of, and the giving of an opinion on, the matters referred to in paragraph 3(h), (i) and (j) of this Article.

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

When a Member State avails itself of this provision, it shall notify the Commission, the other Member States and the Agency.

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.

5. The Ethics Committee shall have a maximum of 60 days from the date of receipt of a valid application to give its reasoned opinion to the applicant and the competent authority in the Member State concerned.

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.

6. Within the period of examination of the application for an opinion, the Ethics Committee may send a single request for information supplementary to that already supplied by the applicant.

The period laid down in paragraph 5 shall be suspended until receipt of the supplementary information.

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.

7. No extension to the 60-day period referred to in paragraph 5 shall be permissible except in the case of trials involving medicinal products for gene therapy or somatic cell therapy or medicinal products containing genetically modified organisms. In this case, an extension of a maximum of 30 days shall be permitted. For these products, this 90-day period may be extended by a further 90 days in the event of consultation of a group or a committee in accordance with the regulations and procedures of the Member States concerned. In the case of xenogenic cell therapy, there shall be no time limit to the authorisation period.

Articolo 7

Article 7

Parere unico

Single opinion

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.

For multi-centre clinical trials limited to the territory of a single Member State, Member States shall establish a procedure providing, notwithstanding the number of Ethics Committees, for the adoption of a single opinion for that Member State.

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.

In the case of multi-centre clinical trials carried out in more than one Member State simultaneously, a single opinion shall be given for each Member State concerned by the clinical trial.

Articolo 8

Article 8

Indicazioni dettagliate

Detailed guidance

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.

The Commission, in consultation with Member States and interested parties, shall draw up and publish detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion, in particular regarding the information that is given to subjects, and on the appropriate safeguards for the protection of personal data.

Articolo 9

Article 9

Inizio di una sperimentazione clinica

Commencement of a clinical trial

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

1. Member States shall take the measures necessary to ensure that the procedure described in this Article is followed for commencement of a clinical trial.

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.

The sponsor may not start a clinical trial until the Ethics Committee has issued a favourable opinion and inasmuch as the competent authority of the Member State concerned has not informed the sponsor of any grounds for non-acceptance. The procedures to reach these decisions can be run in parallel or not, depending on the 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.

2. Before commencing any clinical trial, the sponsor shall be required to submit a valid request for authorisation to the competent authority of the Member State in which the sponsor plans to conduct the clinical trial.

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.

3. If the competent authority of the Member State notifies the sponsor of grounds for non-acceptance, the sponsor may, on one occasion only, amend the content of the request referred to in paragraph 2 in order to take due account of the grounds given. If the sponsor fails to amend the request accordingly, the request shall be considered rejected and the clinical trial may not commence.

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.

4. Consideration of a valid request for authorisation by the competent authority as stated in paragraph 2 shall be carried out as rapidly as possible and may not exceed 60 days. The Member States may lay down a shorter period than 60 days within their area of responsibility if that is in compliance with current practice. The competent authority can nevertheless notify the sponsor before the end of this period that it has no grounds for non-acceptance.

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.

No further extensions to the period referred to in the first subparagraph shall be permissible except in the case of trials involving the medicinal products listed in paragraph 6, for which an extension of a maximum of 30 days shall be permitted. For these products, this 90-day period may be extended by a further 90 days in the event of consultation of a group or a committee in accordance with the regulations and procedures of the Member States concerned. In the case of xenogenic cell therapy there shall be no time limit to the authorisation period.

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.

5. Without prejudice to paragraph 6, written authorisation may be required before the commencement of clinical trials for such trials on medicinal products which do not have a marketing authorisation within the meaning of Directive [65/65/EEC](#) and are referred to in Part A of the Annex to Regulation (EEC) No [2309/93](#), and other medicinal products with special characteristics, such as medicinal products the active ingredient or active ingredients of which is or are a biological product or biological products of human or animal origin, or contains biological components of human or animal origin, or the manufacturing of which requires such components.

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.

6. Written authorisation shall be required before commencing clinical trials involving medicinal products for gene therapy, somatic cell therapy including xenogenic cell therapy and all medicinal products containing genetically modified organisms. No gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.

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(9), e della direttiva [90/220/CEE](#) del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati(10).

7. This authorisation shall be issued without prejudice to the application of Council Directives [90/219/EEC](#) of 23 April 1990 on the contained use of genetically modified micro-organisms(9) and [90/220/EEC](#) of 23 April 1990 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms(10).

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

8. In consultation with Member States, the Commission shall draw up and publish detailed guidance on:

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;

(a) the format and contents of the request referred to in paragraph 2 as well as the documentation to be submitted to support that request, on the quality and manufacture of the investigational medicinal product, any toxicological and pharmacological tests, the protocol and clinical information on the investigational medicinal product including the investigator's brochure;

b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 10, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;

(b) the presentation and content of the proposed amendment referred to in point (a) of Article 10 on substantial amendments made to the protocol;

c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

(c) the declaration of the end of the clinical trial.

Articolo 10

Article 10

Esecuzione di una sperimentazione clinica

Conduct of a clinical trial

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

Amendments may be made to the conduct of a clinical trial following the procedure described hereinafter:

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.

(a) after the commencement of the clinical trial, the sponsor may make amendments to the protocol. If those amendments are substantial and are likely to have an impact on the safety of the trial subjects or to change the interpretation of the scientific documents in support of the conduct of the trial, or if they are otherwise significant, the sponsor shall notify the competent authorities of the Member State or Member States concerned of the reasons for, and content of, these amendments and shall inform the ethics committee or committees concerned in accordance with Articles 6 and 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.

On the basis of the details referred to in Article 6(3) and in accordance with Article 7, the Ethics Committee shall give an opinion within a maximum of 35 days of the date of receipt of the proposed amendment in good and due form. If this opinion is unfavourable, the sponsor may not implement the amendment to the protocol.

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;

If the opinion of the Ethics Committee is favourable and the competent authorities of the Member States have raised no grounds for non-acceptance of the abovementioned substantial amendments, the sponsor shall proceed to conduct the clinical trial following the amended protocol. Should this not be the case, the sponsor shall either take account of the grounds for non-acceptance and adapt the proposed amendment to the protocol accordingly or withdraw the proposed amendment;

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;

(b) without prejudice to point (a), in the light of the circumstances, notably the occurrence of any new event relating to the conduct of the trial or the development of the investigational medicinal product where that new event is likely to affect the safety of the subjects, the sponsor and the investigator shall take appropriate urgent safety measures to protect the subjects against any immediate hazard. The sponsor shall forthwith inform the competent authorities of those new events and the measures taken and shall ensure that the Ethics Committee is notified at the same time;

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.

(c) within 90 days of the end of a clinical trial the sponsor shall notify the competent authorities of the Member State or Member States concerned and the Ethics Committee that the clinical trial has ended. If the trial has to be terminated early, this period shall be reduced to 15 days and the reasons clearly explained.

Articolo 11

Article 11

Scambio di informazioni

Exchange of information

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:

1. Member States in whose territory the clinical trial takes place shall enter in a European database, accessible only to the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission:

a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2;

(a) extracts from the request for authorisation referred to in Article 9(2);

b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, paragrafo 3;

(b) any amendments made to the request, as provided for in Article 9(3);

c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, lettera a);
(c) *any amendments made to the protocol, as provided for in point a of Article 10;*

d) il parere favorevole del comitato etico;
(d) *the favourable opinion of the Ethics Committee;*

e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione;
(e) *the declaration of the end of the clinical trial; and*

f) l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica.
(f) *a reference to the inspections carried out on conformity with good clinical practice.*

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.

2. At the substantiated request of any Member State, the Agency or the Commission, the competent authority to which the request for authorisation was submitted shall supply all further information concerning the clinical trial in question other than the data already in the European database.

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.

3. In consultation with the Member States, the Commission shall draw up and publish detailed guidance on the relevant data to be included in this European database, which it operates with the assistance of the Agency, as well as the methods for electronic communication of the data. The detailed guidance thus drawn up shall ensure that the confidentiality of the data is strictly observed.

Articolo 12

Article 12

Sospensione della sperimentazione o infrazioni

Suspension of the trial or infringements

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.

1. Where a Member State has objective grounds for considering that the conditions in the request for authorisation referred to in Article 9(2) are no longer met or has information raising doubts about the safety or scientific validity of the clinical trial, it may suspend or prohibit the clinical trial and shall notify the sponsor thereof.

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.

Before the Member State reaches its decision it shall, except where there is imminent risk, ask

the sponsor and/or the investigator for their opinion, to be delivered within one week.

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.

In this case, the competent authority concerned shall forthwith inform the other competent authorities, the Ethics Committee concerned, the Agency and the Commission of its decision to suspend or prohibit the trial and of the reasons for the decision.

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.

2. Where a competent authority has objective grounds for considering that the sponsor or the investigator or any other person involved in the conduct of the trial no longer meets the obligations laid down, it shall forthwith inform him thereof, indicating the course of action which he must take to remedy this state of affairs. The competent authority concerned shall forthwith inform the Ethics Committee, the other competent authorities and the Commission of this course of action.

Articolo 13

Article 13

Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione

Manufacture and import of investigational medicinal products

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'autorizzazione. 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.

1. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the manufacture or importation of investigational medicinal products is subject to the holding of authorisation. In order to obtain the authorisation, the applicant and, subsequently, the holder of the authorisation, shall meet at least the requirements defined in accordance with the procedure referred to in Article 21(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(11).

2. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the holder of the authorisation referred to in paragraph 1 has permanently and continuously at his disposal the services of at least one qualified person who, in accordance with the conditions laid down in Article 23 of the second Council Directive [75/319/EEC](#) of 20 May 1975 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products(11), is responsible in particular for carrying out the duties specified in paragraph 3 of this Article.

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:

3. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the qualified person referred to in Article 21 of Directive [75/319/EEC](#), without prejudice to his relationship with the manufacturer or importer, is responsible, in the context of the procedures referred to in Article 25 of the said Directive, for ensuring:

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(12), il fascicolo di specifica del prodotto e l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;

(a) in the case of investigational medicinal products manufactured in the Member State concerned, that each batch of medicinal products has been manufactured and checked in compliance with the requirements of Commission Directive [91/356/EEC](#) of 13 June 1991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use(12), the product specification file and the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive;

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;

(b) in the case of investigational medicinal products manufactured in a third country, that each production batch has been manufactured and checked in accordance with standards of good manufacturing practice at least equivalent to those laid down in Commission Directive [91/356/EEC](#), in accordance with the product specification file, and that each production batch has been checked in accordance with the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive;

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.

(c) in the case of an investigational medicinal product which is a comparator product from a third country, and which has a marketing authorisation, where the documentation certifying that each production batch has been manufactured in conditions at least equivalent to the standards of good manufacturing practice referred to above cannot be obtained, that each production batch has undergone all relevant analyses, tests or checks necessary to confirm its quality in accordance with the information notified pursuant to Article 9(2) of this Directive.

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](#).

Detailed guidance on the elements to be taken into account when evaluating products with the object of releasing batches within the Community shall be drawn up pursuant to the good manufacturing practice guidelines, and in particular Annex 13 to the said guidelines. Such guidelines will be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 21(2) of this Directive and published in accordance with Article 19a of Directive [75/319/EEC](#).

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.

Insofar as the provisions laid down in (a), (b) or (c) are complied with, investigational medicinal products shall not have to undergo any further checks if they are imported into another Member State together with batch release certification signed by the qualified person.

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.

4. In all cases, the qualified person must certify in a register or equivalent document that each production batch satisfies the provisions of this Article. The said register or equivalent document shall be kept up to date as operations are carried out and shall remain at the disposal of the agents of the competent authority for the period specified in the provisions of the Member States concerned. This period shall in any event be not less than five years.

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.

5. Any person engaging in activities as the qualified person referred to in Article 21 of Directive [75/319/EEC](#) as regards investigational medicinal products at the time when this Directive is applied in the Member State where that person is, but without complying with the conditions laid down in Articles 23 and 24 of that Directive, shall be authorised to continue those activities in the Member State concerned.

Articolo 14

Article 14

Etichettatura

Labelling

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](#).

The particulars to appear in at least the official language(s) of the Member State on the outer packaging of investigational medicinal products or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging, shall be published by the Commission in the good manufacturing practice guidelines on investigational medicinal products adopted in accordance with Article 19a of

Directive [75/319/EEC](#).

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

In addition, these guidelines shall lay down adapted provisions relating to labelling for investigational medicinal products intended for clinical trials with the following characteristics:

- la progettazione della sperimentazione non richiede una particolare fabbricazione o confezione,
- the planning of the trial does not require particular manufacturing or packaging processes;

- 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](#),
- the trial is conducted with medicinal products with, in the Member States concerned by the study, a marketing authorisation within the meaning of Directive [65/65/EEC](#), manufactured or imported in accordance with the provisions of Directive [75/319/EEC](#);

- i soggetti che partecipano alla sperimentazione hanno le stesse caratteristiche di quelli contemplati dalle indicazioni di cui all'autorizzazione sopracitata.
- the patients participating in the trial have the same characteristics as those covered by the indication specified in the abovementioned authorisation.

Articolo 15

Article 15

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

Verification of compliance of investigational medicinal products with good clinical and manufacturing practice

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.

1. To verify compliance with the provisions on good clinical and manufacturing practice, Member States shall appoint inspectors to inspect the sites concerned by any clinical trial conducted, particularly the trial site or sites, the manufacturing site of the investigational medicinal product, any laboratory used for analyses in the clinical trial and/or the sponsor's premises.

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.

The inspections shall be conducted by the competent authority of the Member State concerned, which shall inform the Agency; they shall be carried out on behalf of the Community and the results shall be recognised by all the other Member States. These inspections shall be coordinated by the Agency, within the framework of its powers as provided for in Regulation (EEC) No [2309/93](#). A Member State may request assistance from another Member State in this matter.

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.

2. Following inspection, an inspection report shall be prepared. It must be made available to the sponsor while safeguarding confidential aspects. It may be made available to the other Member States, to the Ethics Committee and to the Agency, at their reasoned request.

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.

3. At the request of the Agency, within the framework of its powers as provided for in Regulation (EEC) No [2309/93](#), or of one of the Member States concerned, and following consultation with the Member States concerned, the Commission may request a new inspection should verification of compliance with this Directive reveal differences between Member States.

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.

4. Subject to any arrangements which may have been concluded between the Community and third countries, the Commission, upon receipt of a reasoned request from a Member State or on its own initiative, or a Member State may propose that the trial site and/or the sponsor's premises and/or the manufacturer established in a third country undergo an inspection. The inspection shall be carried out by duly qualified Community inspectors.

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.

5. The detailed guidelines on the documentation relating to the clinical trial, which shall constitute the master file on the trial, archiving, qualifications of inspectors and inspection procedures to verify compliance of the clinical trial in question with this Directive shall be adopted and revised in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

Articolo 16

Article 16

Notificazione di eventi avversi

Notification of adverse events

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.

1. The investigator shall report all serious adverse events immediately to the sponsor except for those that the protocol or investigator's brochure identifies as not requiring immediate reporting. The immediate report shall be followed by detailed, written reports. The immediate and follow-up reports shall identify subjects by unique code numbers assigned to the latter.

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.

2. Adverse events and/or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to safety evaluations shall be reported to the sponsor according to the reporting requirements and within the time periods specified in the protocol.

3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore comunica allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta.

3. For reported deaths of a subject, the investigator shall supply the sponsor and the Ethics Committee with any additional information requested.

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.

4. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events which are reported to him by the investigator or investigators. These records shall be submitted to the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted, if they so request.

Articolo 17

Article 17

Notificazione delle reazioni avverse serie

Notification of serious adverse reactions

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.

1. (a) The sponsor shall ensure that all relevant information about suspected serious unexpected adverse reactions that are fatal or life-threatening is recorded and reported as soon as possible to the competent authorities in all the Member States concerned, and to the Ethics Committee, and in any case no later than seven days after knowledge by the sponsor of such a case, and that relevant follow-up information is subsequently communicated within an additional eight days.

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.

(b) All other suspected serious unexpected adverse reactions shall be reported to the competent authorities concerned and to the Ethics Committee concerned as soon as possible but within a maximum of fifteen days of first knowledge by the sponsor.

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.

(c) Each Member State shall ensure that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are recorded.

d) Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.

(d) The sponsor shall also inform all investigators.

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.

2. Once a year throughout the clinical trial, the sponsor shall provide the Member States in whose territory the clinical trial is being conducted and the Ethics Committee with a listing of all suspected serious adverse reactions which have occurred over this period and a report of the subjects' safety.

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.

3. (a) Each Member State shall see to it that all suspected unexpected serious adverse reactions to an investigational medicinal product which are brought to its attention are immediately entered in a European database to which, in accordance with Article 11(1), only the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission shall have access.

b) L'Agenzia mette a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri l'informazione notificata dallo sponsor.

(b) The Agency shall make the information notified by the sponsor available to the competent authorities of the Member States

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 presentazione 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.

Article 18

Guidance concerning reports

The Commission, in consultation with the Agency, Member States and interested parties, shall draw up and publish detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports, together with decoding procedures for unexpected serious adverse reactions.

Article 19

General provisions

This Directive is without prejudice to the civil and criminal liability of the sponsor or the investigator. To this end, the sponsor or a legal representative of the sponsor must be established in the Community.

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 1o maggio 2003. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

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

Unless Member States have established precise conditions for exceptional circumstances, investigational medicinal products and, as the case may be, the devices used for their administration shall be made available free of charge by the sponsor.

The Member States shall inform the Commission of such conditions.

Article 20

Adaptation to scientific and technical progress

This Directive shall be adapted to take account of scientific and technical progress in accordance with the procedure referred to in Article 21(2).

Article 21

Committee procedure

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use, set up by Article 2b of Directive [75/318/EEC](#) (hereinafter referred to as the Committee).

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision [1999/468/EC](#) shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period referred to in Article 5(6) of Decision [1999/468/EC](#) shall be set at three months.

3. The Committee shall adopt its rules of procedure.

Article 22

Application

1. Member States shall adopt and publish before 1 May 2003 the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive. They shall forthwith inform the Commission thereof.

They shall apply these provisions at the latest with effect from 1 May 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

(1) GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9 e

GU C 161 dell'8.6.1999, pag. 5.

(2) GU C 95 del 30.3.1998, pag. 1.

(3) 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.

(4) 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).

When Member States adopt these provisions, they shall contain a reference to this Directive or shall be accompanied by such reference on the occasion of their official publication. The methods of making such reference shall be laid down by Member States.

2. Member States shall communicate to the Commission the text of the provisions of national law which they adopt in the field governed by this Directive.

Article 23

Entry into force

This Directive shall enter into force on the day of its publication in the Official Journal of the European Communities.

Article 24

Addressees

This Directive is addressed to the Member States.

Done at Luxembourg, 4 April 2001.

For the European Parliament

The President

N. Fontaine

For the Council

The President

B. Rosengren

(1) OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 and

OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

(2) OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.

(3) Opinion of the European Parliament of 17 November 1998 (OJ C 379, 7. 12. 1998, p. 27). Council Common Position of 20 July 2000 (OJ C 300, 20.10.2000, p. 32) and Decision of the European Parliament of 12 December 2000. Council Decision of 26 February 2001.

(4) OJ 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

- (5) 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) OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).*
- (6) 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). *(6) OJ L 214, 24.8.1993, p. 1. Regulation as amended by Commission Regulation (EC) No 649/98 (OJ L 88, 24.3.1998, p. 7)*
- (7) GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31. *(7) OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.*
- (8) GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23. *(8) OJ L 184, 17.7.1999, p. 23.*
- (9) 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). *(9) OJ L 117, 8.5.1990, p. 1. Directive as last amended by Directive 98/81/EC (OJ L 330, 5.12.1998, p. 13).*
- (10) 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). *(10) OJ L 117, 8.5.1990, p. 15. Directive as last amended by Commission Directive 97/35/EC (OJ L 169, 27.6.1997, p. 72).*
- (11) 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). *(11) OJ L 147, 9.6.1975, p. 13. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).*
- (12) GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30. *(12) OJ L 193, 17.7.1991, p. 30.*