

Direttiva 2005/28/CE della Commissione

Commission Directive 2005/28/EC

dell' 8 aprile 2005

of 8 April 2005

che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali

laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products

(Testo rilevante ai fini del SEE)

(Text with EEA relevance)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITA EUROPEE

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

vista la direttiva [2001/20/CE](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali a uso umano [1], e in particolare l'articolo 1, paragrafo 3, l'articolo 13, paragrafo 1, e l'articolo 15, paragrafo 5,

Having regard to 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 [1], and in particular Article 1(3), Article 13(1) and Article 15(5) thereof,

considerando quanto segue:

Whereas:

(1) La direttiva [2001/20/CE](#) stabilisce che si adottino principi di buona pratica clinica, linee guida dettagliate conformi a tali principi, requisiti dell'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione dei medicinali in fase di sperimentazione ed indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, ai fini della verifica dell'osservanza della direttiva [2001/20/CE](#).

(1) Directive [2001/20/EC](#) requires the adoption of principles of good clinical practice and detailed guidelines in line with those principles, minimum requirements for authorisation of the manufacture or importation of investigational medicinal products, and detailed guidelines on the documentation relating to clinical trials to verify their compliance with Directive [2001/20/EC](#).

(2) I principi e le linee guida per la buona pratica clinica devono garantire che l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali, ai sensi dell'articolo 2, lettera d), della direttiva [2001/20/CE](#), si basino sulla protezione dei diritti umani e sulla dignità dell'uomo.

(2) The principles and guidelines for good clinical practice should be such as to ensure that the conduct of clinical trials on investigational medicinal products, as defined in Article 2(d) of Directive [2001/20/EC](#), is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being.

(3) I principi di fabbricazione da applicarsi ai medicinali in fase di sperimentazione sono stabiliti

dalla direttiva [2003/94/CE](#) della Commissione, dell' 8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione [2]. Il titolo IV della direttiva [2001/83/CE](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano [3], contiene le norme sull'autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali che formano parte dei requisiti prescritti ai fini della domanda d'autorizzazione alla commercializzazione. L'articolo 3, punto 3, della stessa direttiva stabilisce che tali norme non si applichino ai medicinali destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo. È quindi necessario stabilire le disposizioni minime riguardanti le richieste di autorizzazione alla fabbricazione o importazione di medicinali in fase di sperimentazione e la gestione di tali autorizzazioni, nonché la concessione e il contenuto delle autorizzazioni al fine di garantire la qualità dei medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica.

(3) Manufacturing requirements to be applied to investigational medicinal products are provided for by Commission Directive [2003/94/EC](#) of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use [2]. Title IV of Directive [2001/83/EC](#) of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [3] contains the provisions applied for the authorisation for the manufacture of medicinal products as part of the requirements needed for the application for a marketing authorisation. Article 3(3) of that Directive establishes that these requirements are not applicable for medicinal products intended for research and development trials. It is therefore necessary to lay down minimal requirements regarding applications for and management of authorisations to manufacture or import investigational medicinal products, as well as for the granting and the content of the authorisations, in order to guarantee the quality of the investigational medicinal product used in the clinical trial.

(4) Per quanto attiene alla protezione dei soggetti della sperimentazione ed affinché non vengano realizzate sperimentazioni cliniche inutili, è importante definire principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, e garantire nel contempo la documentazione dei risultati delle sperimentazioni per un loro uso in una fase successiva.

(4) With regard to the protection of trial subjects and to ensure that unnecessary clinical trials will not be conducted, it is important to define principles and detailed guidelines of good clinical practice whilst allowing the results of the trials to be documented for use in a later phase.

(5) Si devono definire i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica affinché tutti gli esperti e le persone che partecipano alla progettazione, all'avviamento, alla conduzione e alla registrazione delle sperimentazioni cliniche applichino le stesse norme di buona pratica clinica.

(5) To ensure that all experts and individuals involved in the design, initiation, conduct and recording of clinical trials apply the same standards of good clinical practice, principles and detailed guidelines of good clinical practice have to be defined.

(6) Si devono stabilire disposizioni in ciascuno Stato membro per il funzionamento dei comitati etici, basati su linee guida dettagliate comuni, al fine di garantire la protezione del soggetto della sperimentazione e consentire al tempo stesso l'applicazione armonizzata nei vari Stati membri delle procedure che devono essere applicate dai comitati etici.

(6) Provisions for the functioning of the Ethics Committees should be established in each Member State on the basis of common detailed guidelines, in order to ensure the protection of the trial subject while at the same time allowing a harmonised application in the different Member States of the procedures to be used by Ethics Committees.

(7) Al fine di garantire l'adeguamento delle sperimentazioni cliniche alle norme di buona pratica clinica, gli ispettori devono provvedere all'efficacia di tali disposizioni. È perciò essenziale

determinare linee guida particolareggiate per quanto riguarda la qualificazione degli ispettori, segnatamente in termini di studi e formazione. Per lo stesso motivo, si devono stabilire linee guida relative alle procedure di ispezione, con particolare riguardo alla cooperazione delle varie agenzie e ai provvedimenti consequenziali alle ispezioni.

(7) To secure the compliance of clinical trials with the provisions on good clinical practice, it is necessary that inspectors ensure the practical effectiveness of such provisions. It is essential therefore to provide detailed guidelines on the minimum standards for the qualification of inspectors, in particular as regards their education and training. For the same reason, detailed guidelines on inspection procedures, in particular on the cooperation of the various agencies, and the follow-up to the inspections, should be laid down.

(8) La Conferenza internazionale sull'armonizzazione (CIA) ha raggiunto un accordo nel 1995 su una strategia armonizzata per la buona pratica clinica. L'accordo dev'essere tenuto in considerazione così come è stato approvato dal Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia europea per i medicinali (qui di seguito chiamata "Agenzia") e pubblicato dalla medesima.

(8) The International Conference on Harmonisation (ICH) reached a consensus in 1995 to provide a harmonised approach for Good Clinical Practice. The consensus paper should be taken into account as agreed upon by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency, hereinafter "the Agency", and published by the Agency.

(9) Gli sponsor, gli sperimentatori e altri partecipanti devono tener conto delle linee direttrici scientifiche riguardanti la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei medicinali per uso umano, approvati dal comitato summenzionato e pubblicati dall'Agenzia, e delle altre linee direttrici farmaceutiche comunitarie pubblicate dalla Commissione nei vari volumi delle Norme sui medicinali nell'Unione europea.

(9) It is necessary that sponsors, investigators and other participants take into account the scientific guidelines relating to the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use, as agreed upon by the CHMP and published by the Agency, as well as the other pharmaceutical Community guidelines published by the Commission in the different volumes of The rules governing medicinal products in the European Community.

(10) Nella realizzazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano si devono garantire la sicurezza e la tutela dei diritti dei soggetti della sperimentazione. Le norme esaustive adottate dagli Stati membri ai sensi del paragrafo 1 dell'articolo 3 della direttiva [2001/20/CE](#) per tutelare da ogni abuso le persone incapaci di dare il loro consenso informato devono applicarsi anche alle persone temporaneamente incapaci di fornire il loro consenso informato, in particolare in situazioni di emergenza.

(10) In conducting clinical trials on investigational medicinal products for human use, the safety and the protection of the rights of trial subjects should be ensured. The detailed rules adopted by Member States pursuant to Article 3(1) of Directive [2001/20/EC](#), to protect from abuse individuals who are incapable of giving their informed consent should also cover individuals temporarily incapable of giving their informed consent, as in emergency situations.

(11) Le sperimentazioni cliniche non commerciali condotte da ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica possono essere di grande utilità per i pazienti interessati. La direttiva [2001/20/CE](#) riconosce la specificità delle sperimentazioni cliniche non commerciali. In particolare, quando le sperimentazioni sono condotte con medicinali autorizzati e su pazienti aventi le stesse caratteristiche di quelli cui si riferisce l'indicazione autorizzata, è necessario tener conto delle disposizioni già soddisfatte dai medicinali autorizzati in quanto attiene alla fabbricazione o importazione. Può tuttavia essere altresì necessario, in considerazione delle condizioni specifiche nelle quali sono condotte le sperimentazioni di carattere non commerciale, che gli Stati membri

prevedano modalità specifiche da applicare alle sperimentazioni anche quando non siano condotte con medicinali autorizzati e su pazienti aventi le stesse caratteristiche, al fine di adeguarsi ai principi stabiliti dalla presente direttiva, in particolare per quanto riguarda i requisiti dell'autorizzazione alla fabbricazione o importazione e la documentazione da presentare e archiviare per il fascicolo principale della sperimentazione. Le condizioni e i luoghi in cui la ricerca non commerciale è condotta dai ricercatori pubblici fanno sì che l'applicazione di talune norme particolari di buona pratica clinica sia inutile o garantita da altri mezzi. In questi casi gli Stati membri sono tenuti a garantire, quando fissano le modalità specifiche, il raggiungimento degli obiettivi di protezione dei diritti dei pazienti che partecipano alla sperimentazione nonché in via generale la corretta applicazione dei principi di buona pratica clinica. La Commissione metterà a punto un progetto recante orientamenti in tal senso.

(11) Non-commercial clinical trials conducted by researchers without the participation of the pharmaceutical industry may be of great benefit to the patients concerned. Directive [2001/20/EC](#) recognises the specificity of these non-commercial clinical trials. In particular, when trials are conducted with authorised medicinal products and on patients with the same characteristics as those covered by the authorised indication, requirements already fulfilled by these authorised medicinal products, as far as manufacturing or importation are concerned, should be taken into consideration. However, it could also be necessary, due to the specific conditions under which non-commercial trials are conducted, that Member States foresee specific modalities to be applied to these trials not only when conducted with authorised medicinal products and on patients with the same characteristics, in order to comply with the principles imposed by this Directive, in particular as far as the manufacturing or import requirements for authorisation and the documentation to be submitted and archived for the trial master file are concerned. The conditions under which the non-commercial research is conducted by public researchers and the places where this research takes place, make the application of certain of the details of good clinical practice unnecessary or guaranteed by other means. Member States will ensure in these cases, when providing for specific modalities, that the objectives of the protection of the rights of patients who participate in the trial, as well as, in general, the correct application of the good clinical practice principles, are achieved. The Commission will prepare a draft with guidance in this respect.

(12) Le misure previste dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato permanente dei medicinali per uso umano,

(12) The measures provided for in this Directive are in accordance with the opinion of the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

HAS ADOPTED THIS DIRECTIVE:

CAPO 1

CHAPTER 1

CAMPO DI APPLICAZIONE

SUBJECT-MATTER

Articolo 1

Article 1

1. La direttiva stabilisce le seguenti disposizioni relative ai medicinali in fase di sperimentazione per uso umano:

1. This Directive lays down the following provisions to be applied to investigational medicinal products for human use:

a) i principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi, ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 3, della direttiva [2001/20/CE](#), per la progettazione, la conduzione e la comunicazione degli esiti di sperimentazioni cliniche sull'uomo di tali medicinali;

(a) the principles of good clinical practice and detailed guidelines in line with those principles, as referred to in Article 1(3) of Directive [2001/20/EC](#), for the design, conduct and reporting of clinical trials on human subjects involving such products;

b) i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione di tali medicinali, ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva [2001/20/CE](#);

(b) the requirements for authorisation of the manufacture or importation of such products, as provided for in Article 13(1) of Directive [2001/20/EC](#);

c) le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, all'archiviazione, alle idoneità degli ispettori e alle procedure di ispezione ai sensi dell'articolo 15, paragrafo 5, della direttiva [2001/20/CE](#).

(c) the detailed guidelines, provided for in Article 15(5) of Directive [2001/20/EC](#), on the documentation relating to clinical trials, archiving, qualifications of inspectors and inspection procedures.

2. In fase di applicazione dei principi, delle linee guida dettagliate e delle disposizioni di cui al paragrafo 1, gli Stati membri tengono in considerazione le modalità di applicazione tecnica previste dalla guida dettagliata pubblicata dalla Commissione nelle Norme sui medicinali nell'Unione europea.

2. When applying the principles, detailed guidelines and requirements referred to in paragraph 1, Member States shall take into account the technical implementing modalities provided for in the detailed guidance published by the Commission in The Rules governing medicinal products in the European Union.

3. Per l'applicazione dei principi, delle linee guida dettagliate e dei requisiti di cui al paragrafo 1 relativi alle sperimentazioni cliniche di carattere non commerciale, realizzate dai ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica, gli Stati membri possono introdurre norme specifiche in considerazione della particolarità di queste sperimentazioni, per quanto attiene ai capi 3 e 4 della presente direttiva.

3. When applying the principles, detailed guidelines and requirements referred to in paragraph 1 to non-commercial clinical trials conducted by researchers without the participation of the pharmaceutical industry, Member States may introduce specific modalities in order to take into account the specificity of these trials as far as Chapters 3 and 4 are concerned.

4. Gli Stati membri possono anche tener conto della situazione particolare delle sperimentazioni la cui programmazione non richieda particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con medicinali provvisti di autorizzazione alla commercializzazione a norma della direttiva [2001/83/CE](#), fabbricati o importati in conformità con la stessa direttiva, e che siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelli interessati dall'indicazione specificata nell'autorizzazione alla commercializzazione.

4. Member States may take into account the special position of trials whose planning does not require particular manufacturing or packaging processes, carried out with medicinal products with marketing authorisations within the meaning of Directive [2001/83/EC](#), manufactured or imported in accordance with the same Directive and conducted on patients with the same characteristics as those covered by the indication specified in the marketing authorisation.

L'etichettatura di medicinali destinati a sperimentazione di tale natura può essere sottoposta a

disposizioni semplificate stabilite negli orientamenti relativi alle buone prassi di fabbricazione per i medicinali in fase di sperimentazione.

Labelling of investigational medicinal products intended for trials of that nature may be subject to simplified provisions laid down in the good manufacturing practice guidelines on investigational medicinal products.

Gli Stati membri informano la Commissione e gli altri Stati membri di tutte le modalità specifiche applicate in conformità con il presente paragrafo. Tali modalità vengono pubblicate dalla Commissione.

Member States shall inform the Commission as well as the other Member States of any specific modalities implemented in accordance with this paragraph. These modalities will be published by the Commission.

CAPO 2

CHAPTER 2

BUONA PRATICA CLINICA NELLA PROGETTAZIONE, CONDUZIONE, REGISTRAZIONE E COMUNICAZIONE DEGLI ESITI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

GOOD CLINICAL PRACTICE FOR THE DESIGN, CONDUCT, RECORDING AND REPORTING OF CLINICAL TRIALS

SEZIONE 1

SECTION 1

BUONA PRATICA CLINICA

GOOD CLINICAL PRACTICE

Articolo 2

Article 2

1. I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti della sperimentazione devono prevalere sugli interessi della scienza e della società .

1. The rights, safety and well being of the trial subjects shall prevail over the interests of science and society.

2. Ciascuna persona che partecipi alla realizzazione dell'esperimento deve essere qualificata, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti.

2. Each individual involved in conducting a trial shall be qualified by education, training, and experience to perform his tasks.

3. Le sperimentazioni cliniche devono essere valide dal punto di vista scientifico e guidate da principi etici in tutti i loro aspetti.

3. Clinical trials shall be scientifically sound and guided by ethical principles in all their aspects.

4. Devono essere osservate le procedure necessarie per assicurare la qualità di ogni aspetto delle sperimentazioni.

4. The necessary procedures to secure the quality of every aspect of the trials shall be complied with.

Articolo 3

Article 3

Le informazioni cliniche e non cliniche che siano disponibili su un farmaco in fase di sperimentazione devono essere atte a giustificare la sperimentazione clinica in progetto.

The available non-clinical and clinical information on an investigational medicinal product shall be adequate to support the proposed clinical trial.

Le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità con la Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per le sperimentazioni mediche sugli esseri umani, adottata dall'Assemblea generale dell'Associazione medica mondiale (1996).

Clinical trials shall be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the General Assembly of the World Medical Association (1996).

Articolo 4

Article 4

Il protocollo delle sperimentazioni cliniche di cui all'articolo 2, lettera h), della direttiva [2001/20/CE](#) definisce l'inclusione ed esclusione dei soggetti della sperimentazione clinica, il monitoraggio e la politica di pubblicazione.

The protocol referred to in point (h) of Article 2 of Directive [2001/20/EC](#) shall provide for the definition of inclusion and exclusion of subjects participating in a clinical trial, monitoring and publication policy.

Lo sperimentatore e lo sponsor tengono conto di tutti gli orientamenti relativi all'avvio e alla realizzazione della sperimentazione clinica.

The investigator and sponsor shall consider all relevant guidance with respect to commencing and conducting a clinical trial.

Articolo 5

Article 5

Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso, proteggendo al tempo stesso la riservatezza dei dati relativi ai soggetti della sperimentazione.

All clinical trial information shall be recorded, handled, and stored in such a way that it can be accurately reported, interpreted and verified, while the confidentiality of records of the trial subjects remains protected.

SEZIONE 2

SECTION 2

COMITATO ETICO

THE ETHICS COMMITTEE

Articolo 6

Article 6

1. Ciascun comitato etico di cui all'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva [2001/20/CE](#) adotta le norme procedurali necessarie all'applicazione dei requisiti stabiliti in tale direttiva e, in particolare, negli articoli 6 e 7 della medesima.

1. Each Ethics Committee established under Article 6(1) of Directive [2001/20/EC](#) shall adopt the relevant rules of procedure necessary to implement the requirements set out in that Directive and, in particular, in Articles 6 and 7 thereof.

2. I comitati etici devono, in ogni caso, conservare i documenti essenziali relativi alla

sperimentazione clinica, di cui all'articolo 15, paragrafo 5, della direttiva [2001/20/CE](#) per almeno tre anni dopo il completamento della sperimentazione stessa. Conservano i documenti per un periodo più¹ lungo qualora sia richiesto da altre norme applicabili.

2. *The Ethics Committees shall, in every case, retain the essential documents relating to a clinical trial, as referred to in Article 15(5) of Directive [2001/20/EC](#), for at least three years after completion of that trial. They shall retain the documents for a longer period, where so required under other applicable requirements.*

3. La trasmissione dell'informazione tra i comitati etici e le autorità competenti degli Stati membri deve essere garantita da sistemi adeguati ed efficaci.

3. *Communication of information between the Ethics Committees and the competent authorities of the Member States shall be ensured through appropriate and efficient systems.*

SEZIONE 3

SECTION 3

SPONSOR

THE SPONSORS

Articolo 7

Article 7

1. Lo sponsor può delegare la totalità o una parte delle sue funzioni connesse con la sperimentazione a una persona fisica, a una società, a un'istituzione o a un organismo.

1. *A sponsor may delegate any or all of his trial-related functions to an individual, a company, an institution or an organisation.*

Tuttavia, in tali casi lo sponsor conserva la responsabilità di garantire che la realizzazione delle sperimentazioni e i dati finali generati dalle medesime soddisfino le disposizioni della direttiva [2001/20/CE](#) e della presente direttiva.

However, in such cases, the sponsor shall remain responsible for ensuring that the conduct of the trials and the final data generated by those trials comply with Directive [2001/20/EC](#) as well as this Directive.

2. Lo sperimentatore e lo sponsor possono essere la stessa persona.

2. *The investigator and the sponsor may be the same person.*

SEZIONE 4

SECTION 4

MANUALE DELLO SPERIMENTATORE

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Articolo 8

Article 8

1. Le informazioni contenute nel manuale dello sperimentatore, di cui all'articolo 2, lettera g), della direttiva [2001/20/CE](#), vengono presentate in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non pubblicitaria in modo tale da consentire a un ricercatore clinico o potenziale di comprenderle e di effettuare una valutazione imparziale ” sotto il profilo dei rischi e benefici ” dell'adeguatezza della sperimentazione clinica in progetto.

1. *The information in the investigator's brochure, referred to in Article 2(g) of Directive [2001/20/EC](#), shall be presented in a concise, simple, objective, balanced and non-promotional form that enables a clinician or potential investigator to understand it and make an unbiased*

risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed clinical trial.

Il paragrafo 1 si applica anche a ogni aggiornamento del manuale dello sperimentatore.

The first subparagraph shall apply also to any update of the investigator's brochure.

2. Se il medicinale in fase di sperimentazione è provvisto di un'autorizzazione alla commercializzazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto può essere usato al posto del manuale dello sperimentatore.

2. If the investigational medicinal product has a marketing authorisation, the Summary of Product Characteristics may be used instead of the investigator's brochure.

3. Il manuale dello sperimentatore viene convalidato e aggiornato dallo sponsor almeno una volta all'anno.

3. The investigator's brochure shall be validated and updated by the sponsor at least once a year.

CAPO 3

CHAPTER 3

AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE O IMPORTAZIONE

MANUFACTURING OR IMPORT AUTHORISATION

Articolo 9

Article 9

1. L'autorizzazione di cui all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva [2001/20/CE](#) è richiesta per la fabbricazione totale o parziale dei medicinali in fase di sperimentazione e per le operazioni di divisione, confezionamento o presentazione. L'autorizzazione è necessaria anche nei casi in cui i prodotti fabbricati siano destinati all'esportazione.

1. Authorisation, as provided for in Article 13(1) of Directive [2001/20/EC](#), shall be required for both total and partial manufacture of investigational medicinal products, and for the various processes of dividing up, packaging or presentation. Such authorisation shall be required even if the products manufactured are intended for export.

L'autorizzazione è richiesta anche per l'importazione da paesi terzi in uno Stato membro.

Authorisation shall also be required for imports from third countries into a Member State.

2. Tuttavia, l'autorizzazione di cui all'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva [2001/20/CE](#) non è richiesta per la ricostituzione prima dell'uso o per il confezionamento quando tali operazioni vengono effettuate in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri a tal fine e sempre che i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati ad essere utilizzati esclusivamente in tali sedi.

2. Authorisation, as provided for in Article 13(1) of Directive [2001/20/EC](#), shall not be required for reconstitution prior to use or packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member States to carry out such processes and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in those institutions.

Articolo 10

Article 10

1. Per ottenere l'autorizzazione alla fabbricazione, il richiedente deve soddisfare almeno i seguenti requisiti:

1. In order to obtain the authorisation the applicant must meet at least the following requirements:

a) specificare nella domanda i tipi di medicinali e le forme farmaceutiche che si intendono fabbricare o importare;

(a) specify in his application the types of medicinal products and pharmaceutical forms to be manufactured or imported;

b) specificare nella domanda le operazioni di fabbricazione o importazione;

(b) specify in his application the relevant manufacture or import operations;

c) specificare nella domanda " all'occorrenza e in particolare nel caso di inattivazione di agenti virali o non convenzionali " il procedimento di fabbricazione;

(c) specify in his application, where relevant as in the case of viral or non-conventional agents' inactivation, the manufacturing process;

d) specificare nella domanda il luogo in cui i prodotti saranno fabbricati ovvero disporre, per la loro fabbricazione o importazione, di locali adatti e sufficienti, di attrezzature tecniche e di impianti di controllo conformi alle disposizioni della direttiva [2003/94/CE](#) relativamente alla fabbricazione, al controllo e all'immagazzinamento dei prodotti;

(d) specify in his application the place where the products are to be manufactured or have at his disposal, for their manufacture or importation, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the requirements of Directive [2003/94/EC](#) as regards the manufacture, control and storage of the products;

e) disporre in modo permanente e continuo dei servizi di almeno una persona qualificata, a norma dell'articolo 13, paragrafo 2, della direttiva [2001/20/CE](#).

(e) have permanently and continuously at his disposal the services of at least one qualified person as referred to in Article 13(2) of Directive [2001/20/EC](#).

Ai sensi della lettera a) del primo comma per "tipi di medicinali" si intendono: prodotti sanguigni, prodotti immunologici, prodotti per la terapia cellulare, prodotti per la terapia genetica, prodotti per la biotecnologia, prodotti estratti dall'uomo o da animali, prodotti vegetali, prodotti omeopatici, prodotti radiofarmaceutici e prodotti contenenti ingredienti chimici attivi.

For the purposes of point (a) of the first subparagraph, "types of medicinal products" include blood products, immunological products, cell therapy products, gene therapy products, biotechnology products, human or animal extracted products, herbal products, homeopathic products, radiopharmaceutical products and products containing chemical active ingredients.

2. Il richiedente deve presentare con la sua domanda i documenti che dimostrino l'effettiva osservanza del paragrafo 1.

2. The applicant shall provide with his application documentary evidence that he complies with paragraph 1.

Articolo 11

Article 11

1. L'autorità competente rilascia l'autorizzazione solo dopo che l'esattezza dei dati forniti dal richiedente in conformità con l'articolo 10 sia stata verificata mediante un'indagine svolta dai suoi agenti.

1. The competent authority shall issue the authorisation only after verifying the accuracy of the

particulars provided by the applicant pursuant to Article 10 by the means of an inquiry carried out by its agents.

2. Gli Stati membri devono adottare le misure necessarie a garantire che la procedura per la concessione dell'autorizzazione venga completata entro 90 giorni dal giorno in cui l'autorità competente riceve una domanda valida.

2. Member States shall take all appropriate measures to ensure that the procedure for granting an authorisation is completed within 90 days of the day on which the competent authority receives a valid application.

3. L'autorità competente dello Stato membro può esigere dal richiedente ulteriori informazioni sui dati forniti a norma dell'articolo 10, paragrafo 1, incluso in particolare informazioni riguardanti la persona qualificata a disposizione del richiedente di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettera e).

3. The competent authority of the Member State may require from the applicant further information concerning the particulars supplied pursuant to Article 10(1), including in particular information concerning the qualified person at the disposal of the applicant in accordance with point (e) of Article 10(1).

Nel caso in cui l'autorità competente interessata eserciti tale facoltà, il termine di cui al paragrafo 2 è sospeso fino alla presentazione delle informazioni richieste.

Where the competent authority concerned exercises that right, the application of the time-limits laid down in paragraph 2 shall be suspended until the additional data required have been supplied.

Articolo 12

Article 12

1. Per garantire l'osservanza dei requisiti di cui all'articolo 10, l'autorizzazione può essere accompagnata da taluni obblighi imposti all'atto della sua concessione o successivamente.

1. In order to ensure that the requirements laid down in Article 10 are complied with, authorisation may be made conditional on the carrying out of certain obligations imposed either when authorisation is granted or at a later date.

2. L'autorizzazione si applica soltanto ai locali indicati nella domanda e ai tipi di medicinali e alle forme farmaceutiche indicati nella medesima a norma dell'articolo 10, paragrafo 1, lettera a).

2. An authorisation shall apply only to the premises specified in the application and to the types of medicinal products and pharmaceutical forms specified in that application pursuant to point (a) of Article 10(1).

Articolo 13

Article 13

Il titolare dell'autorizzazione è tenuto ad osservare i seguenti requisiti:

The holder of the authorisation shall at least comply with the following requirements:

a) disporre di personale che risponda ai requisiti legali previsti dallo Stato membro interessato, per quanto riguarda sia la fabbricazione sia i controlli;

(a) to have at his disposal the services of staff that comply with the legal requirements existing in the Member State concerned both as regards manufacture and controls;

b) disporre dei medicinali in fase di sperimentazione/autorizzati unicamente in conformità con la

legislazione degli Stati membri interessati;

(b) to dispose of the investigational/authorised medicinal products only in accordance with the legislation of the Member State concerned;

c) informare previamente l'autorità competente di qualsiasi modifica che desideri apportare ai dati forniti a norma dell'articolo 10, paragrafo 1; in particolare, informare immediatamente l'autorità competente qualora la persona qualificata di cui all'articolo 13, paragrafo 2, della direttiva [2001/20/CE](#) sia sostituita inaspettatamente;

(c) to give prior notice to the competent authority of any changes he may wish to make to any of the particulars supplied pursuant Article 10(1) and, in particular, to inform the competent authority immediately if the qualified person referred to in Article 13(2) of Directive [2001/20/EC](#) is replaced unexpectedly;

d) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali agli agenti delle autorità competenti dello Stato membro interessato;

(d) to allow agents of the competent authority of the Member State concerned access to his premises at any time;

e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 13, tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

(e) to enable the qualified person referred to in Article 13(2) of Directive [2001/20/EC](#) to carry out his duties, for example by placing at his disposal all the necessary facilities;

f) conformarsi ai principi e alle linee direttrici fissati dal diritto comunitario per le buone prassi di fabbricazione.

(f) to comply with the principles and guidelines for good manufacturing practice for medicinal products as laid down by Community law.

La Commissione pubblica linee guida dettagliate conformi ai principi di cui al paragrafo 1, lettera f), e le rivede, se necessario, in considerazione del progresso tecnico e scientifico.

Detailed guidelines in line with the principles referred to in point (f) of the first paragraph will be published by the Commission and revised where necessary to take account of technical and scientific progress.

Articolo 14

Article 14

Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda la modifica dei dati di cui all'articolo 10, paragrafo 1, lettere a) ed e), la durata del relativo procedimento non deve superare i 30 giorni. In casi eccezionali, tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

If the holder of the authorisation requests a change in any of the particulars referred to in points (a) to (e) of Article 10(1), the time taken for the procedure relating to the request shall not exceed 30 days. In exceptional cases, this period of time may be extended to 90 days.

Articolo 15

Article 15

L'autorità competente sospende o revoca, in tutto o in parte, l'autorizzazione alla fabbricazione se il titolare dell'autorizzazione non adempie in un qualsiasi momento alle disposizioni pertinenti.

The competent authority shall suspend or revoke the authorisation, as a whole or in part, if the holder of the authorisation fails at any time to comply with the relevant requirements.

CAPO 4
CHAPTER 4

IL FASCICOLO PERMANENTE DELLA SPERIMENTAZIONE E L'ARCHIVIAZIONE
THE TRIAL MASTER FILE AND ARCHIVING

Articolo 16
Article 16

Il fascicolo permanente della sperimentazione di cui all'articolo 15, paragrafo 5, della direttiva [2001/20/CE](#) è costituito dai documenti essenziali che consentono l'effettuazione della sperimentazione clinica e la valutazione della qualità dei dati conseguiti. Detti documenti devono dimostrare se lo sperimentatore e lo sponsor hanno adempiuto ai principi e alle linee guida relative alla buona pratica clinica, e a tutte le norme applicabili nonché, in particolare, all'allegato I della direttiva [2001/83/CE](#).

The documentation referred to Article 15(5) of Directive [2001/20/EC](#) as the trial master file shall consist of essential documents, which enable both the conduct of a clinical trial and the quality of the data produced to be evaluated. Those documents shall show whether the investigator and the sponsor have complied with the principles and guidelines of good clinical practice and with the applicable requirements and, in particular, with Annex I to Directive [2001/83/EC](#).

Il fascicolo permanente della sperimentazione fornisce le basi per il controllo da parte del controllore autonomo dello sponsor e per l'ispezione da parte delle autorità competenti.

The trial master file shall provide the basis for the audit by the sponsor's independent auditor and for the inspection by the competent authority.

Il contenuto dei documenti essenziali deve corrispondere alle specificità di ciascuna fase della sperimentazione clinica.

The content of the essential documents shall be in accordance with the specificities of each phase of the clinical trial.

La Commissione pubblica una guida supplementare per specificare il contenuto di tali documenti.

The Commission shall publish additional guidance in order to specify the content of these documents.

Articolo 17
Article 17

Lo sponsor e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno 5 anni dal completamento della medesima.

The sponsor and the investigator shall retain the essential documents relating to a clinical trial for at least five years after its completion.

Possono conservarla per un periodo più¹ lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra lo sponsor e lo sperimentatore.

They shall retain the documents for a longer period, where so required by other applicable requirements or by an agreement between the sponsor and the investigator.

I documenti essenziali devono essere archiviati in modo da poter essere facilmente messi a disposizione delle autorità competenti qualora queste li richiedano.

Essential documents shall be archived in a way that ensures that they are readily available, upon

request, to the competent authorities.

Il fascicolo medico del soggetto della sperimentazione dev'essere custodito conformemente alla legislazione nazionale e nel rispetto del periodo massimo di tempo ammesso dall'ospedale, dall'istituzione o dallo studio medico.

The medical files of trial subjects shall be retained in accordance with national legislation and in accordance with the maximum period of time permitted by the hospital, institution or private practice.

Articolo 18

Article 18

Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti dev'essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati a norma dell'articolo 17.

Any transfer of ownership of the data or of documents shall be documented. The new owner shall assume responsibility for data retention and archiving in accordance with Article 17.

Articolo 19

Article 19

Lo sponsor nomina, all'interno della sua organizzazione, le persone responsabili degli archivi.

The sponsor shall appoint individuals within its organisation who are responsible for archives.

L'accesso agli archivi è limitato alle persone responsabili nominate.

Access to archives shall be restricted to the named individuals responsible for the archives.

Articolo 20

Article 20

I mezzi utilizzati per conservare i documenti essenziali devono garantire che i documenti rimangano completi e leggibili per il periodo di conservazione prestabilito e possano essere messi a disposizione delle autorità competenti, qualora queste lo richiedano.

The media used to store essential documents shall be such that those documents remain complete and legible throughout the required period of retention and can be made available to the competent authorities upon request.

Qualsiasi modifica dei dati dev'essere rintracciabile.

Any alteration to records shall be traceable.

CAPO 5

CHAPTER 5

QUALIFICAZIONE DEGLI ISPETTORI

INSPECTORS

Articolo 21

Article 21

1. Gli ispettori, designati dagli Stati membri a norma dell'articolo 15, paragrafo 1, della direttiva [2001/20/CE](#) devono essere informati della natura riservata dei dati e salvaguardare la riservatezza degli stessi qualora accedano a dati riservati nello svolgimento delle ispezioni relative alla buona

pratica clinica in conformità alle disposizioni comunitarie, alle normative nazionali o agli accordi internazionali.

1. The inspectors, appointed by the Member States pursuant to Article 15(1) of Directive [2001/20/EC](#), shall be made aware of and maintain confidentiality whenever they gain access to confidential information as a result of good clinical practice inspections in accordance with applicable Community requirements, national laws or international agreements

2. Gli Stati membri provvedono affinché gli ispettori abbiano completato studi a livello universitario o dispongano di un'esperienza equivalente in medicina, farmacia, farmacologia, tossicologia o altri settori pertinenti.

2. Member States shall ensure that inspectors have completed education at university level, or have equivalent experience, in medicine, pharmacy, pharmacology, toxicology or other relevant fields.

3. Gli Stati membri procurano che gli ispettori ricevano una formazione adeguata, che il loro fabbisogno di formazione sia sottoposto a regolare valutazione e che siano adottate le misure necessarie per il mantenimento e il miglioramento delle loro competenze.

3. Member States shall ensure that inspectors receive appropriate training, that their training needs are assessed regularly and that appropriate action is taken to maintain and improve their skills.

Gli Stati membri garantiscono altresì che gli ispettori siano a conoscenza dei principi e dei procedimenti che si applicano allo sviluppo dei medicinali e alla ricerca clinica. Gli ispettori devono anche essere a conoscenza della legislazione comunitaria e nazionale e delle linee guida che si applicano alla realizzazione delle sperimentazioni cliniche e alla concessione di autorizzazioni alla commercializzazione.

Member States shall also ensure that the inspectors have knowledge of the principles and processes that apply to the development of medicinal products and clinical research. Inspectors shall also have knowledge of applicable Community and national legislation and guidelines applicable to the conduct of clinical trials and the granting of marketing authorisations.

Gli ispettori devono conoscere le procedure e i sistemi di registrazione dei dati clinici e l'organizzazione e la regolamentazione del sistema di assistenza sanitaria vigenti nello Stato membro di cui trattasi ed eventualmente nei paesi terzi.

The inspectors shall be familiar with the procedures and systems for recording clinical data, and with the organisation and regulation of the healthcare system in the relevant Member States and, where appropriate, in third countries.

4. Gli Stati membri conservano registri aggiornati relativi alle qualificazioni, alla formazione e all'esperienza di ciascun ispettore.

4. Member States shall maintain up-to-date records of the qualifications, training and experience of each inspector.

5. Ogni ispettore riceve un documento contenente le procedure operative normali e i particolari relativi ai compiti, alle responsabilità e agli obblighi in materia di formazione continua. Tali procedure devono essere sempre aggiornate.

5. Each inspector shall be provided with a document setting out standard operating procedures and giving details of the duties, responsibilities and ongoing training requirements. Those procedures shall be maintained up to date.

6. Gli ispettori devono essere dotati di congrui mezzi di identificazione.

6. Inspectors shall be provided with suitable means of identification.

7. Ciascun ispettore firma una dichiarazione da cui risultino gli eventuali vincoli finanziari o di altro tipo intercorrenti tra esso e i soggetti da ispezionare. Detta dichiarazione deve essere presa in considerazione quando agli ispettori viene assegnata un'ispezione specifica.

7. Each inspector shall sign a statement declaring any financial or other links to the parties to be inspected. That statement shall be taken into consideration when inspectors are to be assigned to a specific inspection.

Articolo 22

Article 22

Per garantire la presenza delle competenze necessarie nell'ambito di determinate ispezioni, lo Stato membro può nominare gruppi di ispettori ed esperti che abbiano collettivamente le qualificazioni ed esperienze adeguate ai fini dello svolgimento dell'ispezione.

In order to ensure the presence of skills necessary for specific inspections, Member State may appoint teams of inspectors and experts with appropriate qualifications and experience to fulfil collectively the requirements necessary for conducting the inspection.

CAPO 6

CHAPTER 6

PROCEDURE DI ISPEZIONE

INSPECTION PROCEDURES

Articolo 23

Article 23

1. Le ispezioni relative alle buone pratiche cliniche possono svolgersi in una delle seguenti occasioni:

1. Good clinical practice inspections may take place on any of the following occasions:

a) prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche;

(a) before, during or after the conduct of clinical trials;

b) nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione;

(b) as part of the verification of applications for marketing authorisation;

c) nell'ambito del monitoraggio successivo delle autorizzazioni alla commercializzazione.

(c) as a follow-up to the granting of authorisation.

2. In conformità con i paragrafi 1 e 2 dell'articolo 15 della direttiva [2001/20/CE](#), le ispezioni possono essere richieste e coordinate dall'Agenzia europea per i medicinali nell'ambito dell'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio [4], con particolare riguardo alle sperimentazioni relative alle domande presentate mediante la procedura stabilita da detto regolamento.

2. In accordance with Article 15(1) and (2) of Directive [2001/20/EC](#), inspections may be requested and coordinated by the European Medicines Agency within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council [4], especially in connection with clinical trials relating to applications through the procedure established by this Regulation.

3. Le ispezioni sono realizzate in conformità con i documenti di orientamento sulle ispezioni,

elaborati a sostegno del riconoscimento reciproco delle risultanze delle ispezioni in ambito comunitario.

3. Inspections shall be conducted in accordance with the inspection guidance documents developed to support the mutual recognition of inspection findings within the Community.

4. Gli Stati membri provvedono al miglioramento e all'armonizzazione degli orientamenti sulle ispezioni, in collaborazione con la Commissione e l'EMA, mediante ispezioni congiunte, accordi relativi a procedure e procedimenti e condivisione di esperienze e formazione.

4. Improvement and harmonisation of inspection guidance shall be achieved by the Member States, in collaboration with the Commission and the Agency, through joint inspections, agreed processes and procedures and sharing of experience and training.

Articolo 24

Article 24

Gli Stati membri rendono pubblicamente disponibile nei loro territori la documentazione relativa all'adozione dei principi di buona pratica clinica.

Member States shall make publicly available within their territories the documents relating to the adoption of good clinical practice principles.

Essi elaborano la disciplina giuridica e amministrativa per la realizzazione relativa alla buona pratica clinica, definendo i poteri degli ispettori per quanto riguarda l'accesso ai centri di sperimentazione clinica e ai dati. Al riguardo essi provvedono affinché, su richiesta e qualora sia opportuno, anche gli ispettori dell'autorità competente degli altri Stati membri abbiano accesso ai centri di sperimentazione clinica e ai dati.

They shall establish the legal and administrative framework within which their good clinical practice inspections operate, with definition of the powers of inspectors for entry into clinical trial sites and access to data. In so doing they shall ensure that, on request and where appropriate, inspectors of the competent authority of the other Member States also have access to the clinical trial sites and data.

Articolo 25

Article 25

Gli Stati membri forniscono risorse sufficienti e in particolare designano un numero adeguato di ispettori per garantire l'effettiva verifica dell'osservanza della buona pratica clinica.

Member States shall provide for sufficient resources and shall in particular appoint an adequate number of inspectors to ensure effective verification of compliance with good clinical practice.

Articolo 26

Article 26

Gli Stati membri elaborano le procedure per la verifica dell'osservanza della buona pratica clinica.

Member States shall establish the relevant procedures for verification of good clinical practice compliance.

Tali procedure comprendono le modalità da seguire nell'esaminare le procedure di gestione del progetto e le modalità secondo cui vengono programmate, realizzate, controllate e registrate le sperimentazioni cliniche nonché le misure di controllo.

The procedures shall include the modalities for examining both the study management procedures and the conditions under which clinical trials are planned, performed, monitored and

recorded, as well as follow-up measures.

Articolo 27

Article 27

Gli Stati membri elaborano le procedure pertinenti per:

Member States shall establish the relevant procedures for the following:

a) designare gli esperti che accompagneranno gli ispettori in caso di necessità ;

(a) ***appointing experts for accompanying inspectors in case of need;***

b) richiedere ispezioni/assistenza da altri Stati membri, in conformità con il paragrafo 1 dell'articolo 15 della direttiva [2001/20/CE](#) e cooperare nei centri di ispezione di un altro Stato membro;

(b) ***requesting inspections/assistance from other Member States, in line with Article 15(1) of Directive [2001/20/EC](#) and for cooperating in inspections in another Member State;***

c) organizzare ispezioni in paesi terzi.

(c) ***arranging inspections in third countries.***

Articolo 28

Article 28

Gli Stati membri conservano i dati delle ispezioni nazionali ed eventualmente internazionali ” con particolare riguardo alla situazione relativa all'osservanza delle buone pratiche cliniche ” e dei relativi provvedimenti conseguenziali.

Member States shall maintain records of national and, if applicable, international inspections including the good clinical practice compliance status, and of their follow-up.

Articolo 29

Article 29

1. Al fine di armonizzare lo svolgimento delle ispezioni da parte delle autorità competenti dei vari Stati membri, vengono pubblicati dalla Commissione, previa consultazione degli Stati membri, documenti di orientamento contenenti disposizioni comuni sullo svolgimento delle ispezioni.

1. In order to harmonise the conduct of inspections by the competent authorities of the different Member States, guidance documents containing the common provisions on the conduct of those inspections shall be published by the Commission after consultation with the Member States.

2. Gli Stati membri provvedono affinché le procedure di ispezione nazionali siano conformi ai documenti di orientamento di cui al paragrafo 1.

2. Member States shall ensure that national inspection procedures are in compliance with the guidance documents referred in paragraph 1.

3. I documenti di orientamento di cui al paragrafo 1 possono essere regolarmente aggiornati alla luce degli sviluppi scientifici e tecnici.

3. The guidance documents referred to in paragraph 1 may be updated regularly according to scientific and technical development.

Articolo 30

Article 30

1. Gli Stati membri provvedono affinché la riservatezza dei dati sia salvaguardata dagli ispettori e altri esperti. Relativamente ai dati personali, devono essere rispettate le disposizioni della direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio [5].

1. Member States shall lay down all necessary rules to ensure that confidentiality is respected by inspectors and other experts. With regard to personal data, the requirements of Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council [5] shall be respected.

2. I rapporti d'ispezione vengono forniti dagli Stati membri solo ai destinatari di cui all'articolo 15, paragrafo 2, della direttiva [2001/20/CE](#), in conformità con le norme nazionali degli Stati membri e in funzione degli accordi conclusi tra la Comunità e i paesi terzi.

2. Inspection reports shall be made available by the Member States only to the recipients referred to in Article 15(2) of Directive [2001/20/EC](#), in accordance with national regulations of the Member States and subject to any arrangements concluded between the Community and third countries.

CAPO 7

CHAPTER 7

DISPOSIZIONI FINALI

FINAL PROVISIONS

Articolo 31

Article 31

1. Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 29 gennaio 2006. Essi comunicano immediatamente alla Commissione il testo di tali disposizioni e una tavola di concordanza tra tali disposizioni e quelle della presente direttiva.

1. Member States shall bring into force the laws, regulations and administrative provisions necessary to comply with this Directive by 29 January 2006 at the latest. They shall forthwith communicate to the Commission the text of those provisions and a correlation table between those provisions and this Directive.

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

When Member States adopt these provisions, they shall contain a reference to this Directive or be accompanied by such a reference on the occasion of their official publication. Member States shall determine how such reference is to be made.

2. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle disposizioni essenziali di diritto interno adottate nella materia disciplinata dalla presente direttiva.

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

Articolo 32

Article 32

La presente direttiva entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea.

This Directive shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the Official Journal of the European Union.

Articolo 33

Article 33

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

This Directive is addressed to the Member States.

Fatto a Bruxelles, l' 8 aprile 2005.

Done at Brussels, 8 April 2005.

Per la Commissione

For the Commission

Gà¼nter Verheugen

Gà¼nter Verheugen

Vicepresidente

Vice-President

[1] GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34.

[1] OJ L 121, 1.5.2001, p. 34.

[2] GU L 262 del 14.10.2003, pag. 22.

[2] OJ L 262, 14.10.2003, p. 22.

[3] GU L 311 del 28.11.2003, pag. 67. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva [2004/27/CE](#) (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 34).

[3] OJ L 311, 28.11.2003, p. 67. Directive as last amended by Directive [2004/27/EC](#) (OJ L 136, 30.4.2004, p. 34).

[4] GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1.

[4] OJ L 136, 30.4.2004, p. 1.

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

[5] OJ L 281, 23.11.1995, p. 31.