CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA

Bruxelles, 19 luglio 2012 (23.07)
(OR. en)

12751/12

Fascicolo interistituzionale: 2012/0192 (COD)

PHARM 60
SAN 176
MI 508
COMPET 513
CODEC 1946

PROPOSTA

Mittente:	Commissione europea
Data:	17 luglio 2012
n. doc. Comm.:	COM(2012) 369 final - 2012/0192 (COD)
Oggetto:	Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE

Si trasmette in allegato, per le delegazioni, la proposta della Commissione inviata con lettera di Jordi AYET PUIGARNAU, Direttore, a Uwe CORSEPIUS, Segretario generale del Consiglio dell'Unione europea.

All.: COM(2012) 369 final

COMMISSIONE EUROPEA

Bruxelles, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

{SWD(2012) 200 final}
{SWD(2012) 201 final}

RELAZIONE

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA

La sperimentazione clinica così come definita nella 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 nella conduzione della sperimentazione clinica di medicinali per uso umano[1], consiste in un'indagine sui medicinali effettuata su soggetti umani, nel corso della quale i medicinali vengono somministrati al di fuori della normale pratica clinica, in base a un protocollo di ricerca.

Le sperimentazioni cliniche vengono effettuate in molti contesti diversi. Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio e le pubblicazioni su riviste mediche si basano sui dati ottenuti da sperimentazioni cliniche. Queste rappresentano pertanto una componente indispensabile della ricerca clinica che, a sua volta, è fondamentale per sviluppare i medicinali e migliorare i trattamenti medici. In assenza della sperimentazione clinica, non ci sarebbero nuovi medicinali, né evoluzioni di medicinali esistenti, né sarebbe possibile apportare alle terapie con uso di medicinali miglioramenti basati sulle evidenze.

Nella UE/SEE, ogni anno vengono presentate circa 4 400 domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica[2]. Circa il 60% delle sperimentazioni cliniche sono sponsorizzate dall'industria farmaceutica e il 40% da altre parti interessate, ad esempio esponenti accademici.

Circa il 24% di tutte le domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica nell'UE riguarda sperimentazioni cliniche multinazionali, vale a dire sperimentazioni cliniche che si intende effettuare in almeno due Stati membri. Sebbene tale percentuale possa apparire relativamente bassa, questo 24% di sperimentazioni cliniche coinvolge circa il 67% di tutti i soggetti arruolati in una sperimentazione clinica. Ciò significa che, in media, una sperimentazione clinica che coinvolge oltre 40 soggetti viene condotta in più di uno Stato membro. Le sperimentazioni cliniche mononazionali sono limitate agli studi di piccole dimensioni con bassi obiettivi di arruolamento.

La direttiva 2001/20/CE ha introdotto importanti miglioramenti in materia di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche nell'UE, nonché di affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, la direttiva sulla sperimentazione clinica è probabilmente l'atto legislativo dell'UE più aspramente criticato nel settore dei prodotti farmaceutici. Tali critiche provengono da tutte le parti interessate: pazienti, industria del settore e ricerca scientifica.

I dati disponibili avvalorano queste critiche:

---

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

2 In base ai dati relativi al 2010.

- il numero delle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche è diminuito del 25% tra il 2007 e il 2011[3];

- i costi di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono aumentati. Rispetto alla situazione precedente all'applicazione della direttiva 2001/20/CE, il personale di cui necessitano gli sponsor industriali per gestire la procedura di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche è raddoppiato (107%); le piccole imprese registrano un aumento ancora più sensibile. Per gli sponsor non commerciali, l'aumento degli obblighi amministrativi a seguito della direttiva 2001/20/CE ha comportato una maggiorazione dei costi amministrativi pari al 98%. Inoltre, successivamente all'attuazione della direttiva 2001/20/CE, i premi assicurativi sono aumentati dell'800% per gli sponsor industriali;

- il tempo medio d'attesa per avviare una sperimentazione clinica è aumentato del 90%, attestandosi a 152 giorni.

Sarebbe sbagliato attribuire il calo dell'attività di sperimentazione clinica solo ed esclusivamente alla direttiva 2001/20/CE. Tuttavia, la direttiva 2001/20/CE ha avuto numerose ripercussioni dirette sul costo e sulla fattibilità della conduzione delle sperimentazioni cliniche che, a loro volta, hanno portato a una diminuzione delle attività di sperimentazione clinica nell'UE. Inoltre, l'aggravarsi di altre cause (ad esempio gli oneri salariali e la necessità di effettuare studi multinazionali per raggiungere gli obiettivi di arruolamento) è imputabile ai requisiti normativi e ai costi indiretti della direttiva 2001/20/CE.

Le disposizioni vigenti della direttiva 2001/20/CE sembrano quindi aver ostacolato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa. È pertanto necessario che la Commissione intervenga.

2. CONSULTAZIONE DELLE PARTI INTERESSATE E VALUTAZIONE D'IMPATTO

In vista dell'elaborazione della valutazione d'impatto della presente proposta, la Commissione ha tenuto due consultazioni pubbliche, la prima dal 9 ottobre 2009 all'8 gennaio 2010 e la seconda dal 9 febbraio al 13 maggio 2011.

In entrambe le consultazioni pubbliche, sono stati soddisfatti tutti i "Principi generali e requisiti minimi per la consultazione delle parti interessate ad opera della Commissione". La Commissione ha pubblicato le risposte e una sintesi delle stesse.

Inoltre, dal 2009 la Commissione ha incontrato varie volte le parti interessate per conoscerne le valutazioni sul funzionamento della direttiva sulla sperimentazione clinica e per discutere dell'impatto delle potenziali opzioni strategiche. Un ampio seminario con le parti interessate ha avuto luogo il 31 marzo 2011 per chiarire diversi punti proposti nel documento programmatico oggetto (*concept paper*) della consultazione pubblica.

---

[3] Diminuzione del 12% tra il 2007 e il 2010.

La Commissione ha effettuato la valutazione d'impatto nel rispetto dei suoi stessi orientamenti in materia e ha pubblicato i risultati in una relazione sulla valutazione d'impatto.

3. ASPETTI GIURIDICI DELLA PROPOSTA

3.1. AMBITO DI APPLICAZIONE (CAPI I E II DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

L'ambito di applicazione della proposta di regolamento è essenzialmente identico a quello della direttiva 2001/20/CE. L'ambito di applicazione è limitato alla ricerca clinica sui medicinali, ma è molto ampio, in quanto esclude solamente gli studi clinici che non comportino un "intervento" (ad esempio indagini tra i medici senza un ulteriore intervento o *data mining*). Le norme che disciplinano gli "studi non interventistici" - vale a dire gli studi sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione avviati, gestiti e finanziati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, su base volontaria o in virtù di obblighi imposti dall'autorità competente in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio - sono contenute nella direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano[4].

3.2 PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE E FASCICOLO DI AUTORIZZAZIONE (PRESENTAZIONE, VALUTAZIONE, DECISIONE; CAPI II, III, XIV E XV DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

La proposta introduce una nuova procedura di autorizzazione per le sperimentazioni cliniche, che si basa sui seguenti principi:

- un fascicolo di autorizzazione armonizzato, che codifica in parte gli orientamenti attuali della Commissione contenuti in EudraLex, volume 10;
- un "portale unico" per presentare una domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, collegato a una banca dati UE. Questo portale è gestito dalla Commissione europea ed è gratuito per gli sponsor;
- una procedura di valutazione flessibile e rapida senza istituire una nuova burocrazia centrale. Questa valutazione è controllata in larga misura dagli Stati membri. Tutti gli Stati membri in cui lo sponsor intende condurre la sperimentazione partecipano alla valutazione;
- un meccanismo chiaro per designare uno "Stato membro relatore";
- termini precisi, basati sul principio di approvazione tacita per garantirne il rispetto;

[4] GU L 311 dell'28.11.2001, pag. 67.

- un forum di coordinamento e consultivo per affrontare le questioni che possono emergere nell'ambito della procedura di autorizzazione. Tale forum è gestito e presieduto dalla Commissione;

- una chiara distinzione tra gli aspetti in relazione ai quali gli Stati membri cooperano nell'ambito della valutazione e gli aspetti di carattere intrinsecamente etico o nazionale/locale sui quali la valutazione è effettuata individualmente da ciascuno Stato membro;

- in alcuni casi ben definiti, l'opzione che consente a uno Stato membro di non aderire (*opt-out*) alle conclusioni di una valutazione di una domanda di autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica (*opt-out* parziale);

- spetta a ciascuno Stato membro definire l'assetto organizzativo e le competenze interne ai fini della valutazione delle autorizzazioni alla sperimentazione clinica, a condizione che siano osservati gli orientamenti internazionali sull'indipendenza dei valutatori;

- una procedura rapida per "estendere" una sperimentazione clinica ad altri Stati membri;

- se una sperimentazione clinica è modificata dopo aver ricevuto l'autorizzazione, tale modifica è soggetta ad autorizzazione se, e solo se, essa ha un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti o sull'affidabilità e sulla solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Un elemento cruciale delle norme per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica è la chiara distinzione tra gli aspetti in relazione ai quali gli Stati membri cooperano nella valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica (articolo 6 della proposta di regolamento) e quelli su cui ciascuno Stato membro effettua la propria valutazione singolarmente (articolo 7 della proposta di regolamento). Questi ultimi comprendono aspetti di carattere intrinsecamente nazionale (ad esempio la responsabilità civile), etico (ad esempio il consenso informato) o locale (ad esempio l'idoneità del centro di sperimentazione clinica).

Tuttavia questa distinzione non incide sull'organismo che, in uno Stato membro, procede alla valutazione. La proposta non interferisce con l'organizzazione interna, a opera degli Stati membri, degli organismi incaricati di deliberare se autorizzare una sperimentazione clinica. Spetta agli Stati membri definire la struttura organizzativa nel rispetto della procedura di autorizzazione di cui al presente regolamento.

Di conseguenza la proposta di regolamento, diversamente dalla direttiva 2001/20/CE, non stabilisce quale organismo o quali organismi *all'interno* di uno Stato membro approvi (o no) una sperimentazione clinica. La proposta di regolamento pertanto non regolamenta né armonizza nel dettaglio il funzionamento dei comitati etici, né impone una cooperazione sistematica a livello operativo tra i comitati etici nell'UE, né limita l'ambito della valutazione dei comitati etici agli aspetti puramente etici (scienza ed etica sono inscindibili).

La proposta consente piuttosto agli Stati membri di organizzare, a livello interno, l'attribuzione dei compiti ai vari organismi. Ciò che conta è in effetti che gli Stati membri assicurino una valutazione indipendente e di alta qualità entro i termini stabiliti nella legislazione. Inoltre, è fondamentale garantire una maggiore chiarezza in merito alle questioni affrontate in cooperazione tra Stati membri e le questioni trattate singolarmente da ciascuno Stato membro in virtù del loro carattere intrinsecamente nazionale, locale o etico.

Nel perseguire tale impostazione, la proposta di regolamento dispone tuttavia che qualsiasi domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica vada valutata congiuntamente da un numero ragionevole di persone indipendenti, che posseggano collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie in tutti i settori di interesse, includendo il punto di vista dei "non addetti ai lavori". La proposta si mantiene quindi in sintonia con gli orientamenti internazionali e garantisce un'approfondita e indipendente valutazione di alta qualità di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica in tutta l'UE, senza invadere l'ambito delle competenze degli Stati membri a organizzare il proprio processo decisionale interno in merito a una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica.

3.3. INTERFACCIA CON LA "CONSULENZA SCIENTIFICA"

Indipendentemente dalla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche, le autorità di regolamentazione possono essere coinvolte nella fase preparatoria di una sperimentazione nel contesto dell'assistenza per l'elaborazione di protocolli[5], del piano d'indagine pediatrica[6], della consulenza scientifica[7] e degli studi sulla sicurezza/efficacia dopo l'autorizzazione[8] (di seguito "consulenza scientifica").

La proposta di regolamento non "unisce" l'aspetto della consulenza scientifica con quello dell'autorizzazione della sperimentazione clinica per due motivi:

- il coinvolgimento delle autorità di regolamentazione nel contesto della consulenza scientifica è concettualmente tutt'altra questione rispetto all'autorizzazione di una sperimentazione clinica: mentre nel primo caso si stabilisce quali dati clinici siano *auspicabili* per l'eventuale concessione o conferma di un'autorizzazione all'immissione in commercio in una fase successiva, nel secondo di stabilisce se una sperimentazione clinica sia *accettabile* in considerazione dei diritti e della sicurezza dei pazienti, nonché dell'affidabilità e della solidità dei dati. Infatti è del tutto concepibile (e a volte si è verificato in passato) che questi due approcci giungano a risultati contrastanti: mentre, ai fini di una futura autorizzazione all'immissione in

---

5 Articolo 6, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1).

6 Articolo 15 del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico (GU L 378 del 27.12.2006, pag. 1).

7 Articolo 56, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1).

8 Articolo 21 *bis*, lettere b) ed f), della direttiva 2001/83/CE.

commercio, può essere auspicabile ottenere determinati dati clinici sulla base di esperimenti condotti sugli esseri umani, tali sperimentazioni cliniche possono non risultare accettabili dal punto di vista della tutela dei soggetti;

- la legislazione dell'UE in materia di sperimentazione clinica si occupa delle sperimentazioni cliniche in maniera astratta, cioè indipendentemente dal fatto che i risultati siano destinati a essere utilizzati ai fini di una futura domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, oppure per altri fini (ad esempio per migliorare le strategie di trattamento, per comparare il trattamento effettuato utilizzando medicinali diversi, ecc.). Tale differenza è normalmente discussa nell'ambito della distinzione tra le sperimentazioni cliniche di tipo "commerciale" e quelle di tipo "accademico". Queste ultime costituiscono circa il 40% delle domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica nell'UE. Pertanto, il concetto di "connubio" tra la consulenza scientifica e l'autorizzazione alla sperimentazione clinica non sarebbe applicabile a oltre un terzo di tutte le sperimentazioni cliniche. Sono soprattutto queste sperimentazioni cliniche di tipo "accademico", tuttavia, che la proposta intende incentivare.

3.4. TUTELA DEI SOGGETTI E CONSENSO INFORMATO (CAPO V DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

Conformemente all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a), della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, nessun intervento nell'ambito della medicina e della biologia può essere eseguito senza il consenso libero e informato della persona interessata. Il diritto dell'UE deve osservare tale principio. Le norme relative alla tutela dei soggetti e al consenso libero e informato sono state oggetto di ampie discussioni nel corso dell'iter legislativo che ha condotto all'adozione della direttiva 2001/20/CE. La proposta di regolamento, fatta eccezione per la questione della sperimentazione clinica in situazioni di emergenza (cfr. il paragrafo seguente), non modifica nella sostanza tali norme. Tuttavia, a livello di redazione, per motivi di chiarezza, alcune disposizioni sono spostate e, ove possibile, abbreviate. Ad esempio, le disposizioni relative alla procedura di autorizzazione sono state spostate ai capi 2 e 3 della proposta di regolamento e le disposizioni riguardanti il risarcimento dei danni sono stati spostate al capo 12 della proposta di regolamento.

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, la direttiva 2001/20/CE non tratta finora il caso specifico in cui, a causa dell'urgenza della situazione, sia impossibile ottenere il consenso libero e informato del soggetto o del rappresentante legale ("sperimentazioni cliniche in situazioni d'emergenza"). Per affrontare tale caso, sono state aggiunte disposizioni specifiche sulle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, in linea con i documenti di orientamento internazionale esistenti in materia.

Inoltre, per quanto riguarda la protezione dei dati personali, si applicano le disposizioni della direttiva 95/46/CE[9] e del regolamento (CE) n. 45/2001[10].

Nella banca dati UE non saranno raccolti dati personali di interessati che partecipano a una sperimentazione.

È importante che i dati personali degli sperimentatori, che possono essere raccolti nella banca dati UE, siano conservati nel rispetto dell'eccezione prevista dall'articolo 17, paragrafo 3, lettera b), della proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di tali dati (regolamento generale sulla protezione dei dati). Nel caso vengano rilevate colpe nella conduzione di una sperimentazione clinica, sarebbe importante, ad esempio, rintracciare tutte le sperimentazioni cliniche in cui siano stati coinvolti gli stessi sperimentatori, anche parecchi anni dopo la loro conclusione.

3.5. COMUNICAZIONI IN MATERIA DI SICUREZZA (CAPO VII DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

Le norme relative alle comunicazioni in materia di sicurezza sono conformi ai principi dei documenti di orientamento internazionale pertinenti. Rispetto alla direttiva 2001/20/CE, tali norme sono state razionalizzate, semplificate e aggiornate come segue:

- opzione per lo sperimentatore di non comunicare allo sponsor eventi avversi, se ciò è previsto nel protocollo;
- comunicazione diretta dei sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi da parte dello sponsor alla banca dati europea Eudravigilance;
- presentazione semplificata della relazione annuale sulla sicurezza da parte dello sponsor; inoltre, la relazione annuale sulla sicurezza non è presentata per i medicinali in fase di sperimentazione autorizzati che sono utilizzati nei limiti della loro indicazione autorizzata. Per questi medicinali si applicano le norme di farmacovigilanza ordinarie.

Informazioni dettagliate sulle norme relative alle comunicazioni in materia di sicurezza, che codificano in parte gli orientamenti della Commissione vigenti[11], sono contenute in un allegato della proposta di regolamento. Ciò faciliterà l'aggiornamento delle norme esistenti, mediante atti delegati, in considerazione del progresso tecnico o di un allineamento normativo internazionale.

La banca dati europea Eudravigilance è già operativa ai fini delle attività di farmacovigilanza, a norma della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004, ed è mantenuta e gestita dall'Agenzia europea per i medicinali. La

---

9 GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.
10 GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1.
11 GU C 172 dell'11.6.2011, pag. 1.

direttiva 2001/20/CE faceva già riferimento a tale banca dati nonché alla sua gestione da parte dell'Agenzia europea per i medicinali. La proposta di regolamento non apporta alcuna modifica al riguardo.

3.6. CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE (CAPO VIII DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

La direttiva 2001/20/CE contiene relativamente poche norme in merito all'effettiva conduzione delle sperimentazioni. Tali norme sono in parte contenute nella direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 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[12], e in parte in documenti di orientamento della Commissione. La proposta di regolamento riunisce tali norme.

3.7. MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE E AUSILIARI, FABBRICAZIONE, ETICHETTATURA (CAPI IX E X DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

I medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo sono esclusi dall'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE, anche per quanto riguarda le norme sulla fabbricazione, l'importazione e l'etichettatura. Tali norme sono contenute nella direttiva 2001/20/CE, nella direttiva 2005/28/CE e negli orientamenti della Commissione.

La proposta di regolamento riunisce tali norme. Le nuove norme continuano a basarsi sul concetto di "medicinale in fase di sperimentazione". Tuttavia, le nuove norme proposte rispecchiano più chiaramente il fatto che i medicinali in fase di sperimentazione possano essere autorizzati, ossia che detti medicinali siano già stati immessi in commercio, conformemente alla direttiva 2001/83/CE.

Inoltre, l'esperienza acquisita a seguito dell'applicazione della direttiva 2001/20/CE sottolinea la necessità di chiarezza in materia dei medicinali, diversi dai medicinali in fase di sperimentazione, utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. Questi "medicinali ausiliari" (finora indicati negli orientamenti della Commissione come "medicinali non in fase di sperimentazione") saranno soggetti a norme proporzionate in materia di fabbricazione ed etichettatura.

3.8. SPONSOR, COSPONSORIZZAZIONE, PERSONA DI CONTATTO DELL'UE (CAPO XI DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

Ogni sperimentazione clinica deve avere uno "sponsor", vale a dire una persona fisica o giuridica responsabile dell'avvio e della gestione della sperimentazione clinica.

---

[12] GU L 91 del 9.4.2005, pag. 13.

Tale "responsabilità" non deve essere confusa con le questioni relative alla "responsabilità civile" per i danni arrecati al paziente. Le norme in materia di responsabilità civile intesa in questa seconda accezione dipendono dalle leggi nazionali applicabili in materia e sono indipendenti dalla responsabilità di uno sponsor.

Sul piano della "responsabilità" nella prima accezione, è chiaramente preferibile un solo sponsor per ciascuna sperimentazione clinica. Uno "sponsor unico" è il mezzo migliore per assicurare che tutte le informazioni concernenti l'intera sperimentazione clinica siano trasmesse agli organismi di controllo delle sperimentazioni cliniche e che siano adottate tutte le misure necessarie.

Tuttavia, sempre più di frequente le sperimentazioni cliniche sono avviate da reti aperte di scienziati o istituzioni scientifiche all'interno di uno Stato membro o in diversi Stati membri. In alcuni casi, per motivi pratici o di natura giuridica, tali reti faticano a stabilire quale soggetto debba agire in qualità di "sponsor unico". Le stesse reti possono inoltre incontrare difficoltà pratiche o giuridiche nel costituire congiuntamente tra loro un solo soggetto giuridico per agire in qualità di "sponsor unico".

Per far fronte a tali difficoltà, garantendo nel contempo che il controllo effettivo di una sperimentazione clinica non sia compromesso, la proposta di regolamento introduce il concetto di "cosponsorizzazione". All'inizio tutti i cosponsor sono responsabili, nella prima accezione del termine, dell'intera sperimentazione clinica. Tuttavia, la proposta di regolamento consente ai cosponsor di "ripartirsi" la responsabilità per le sperimentazioni cliniche. Anche se i cosponsor si ripartiscono dette responsabilità, restano tutti responsabili di indicare uno sponsor in grado di adottare le misure richieste da uno Stato membro e di fornire informazioni sulla sperimentazione clinica nel suo complesso.

Gli obblighi dello sponsor sono indipendenti dal luogo di stabilimento, sia esso nell'UE o in un paese terzo. Tuttavia, se lo sponsor è stabilito in un paese terzo, al fine di garantire l'efficace vigilanza su una sperimentazione clinica, è necessario indicare un referente nell'UE. La comunicazione con tale referente è considerata equivalente alla comunicazione con lo sponsor.

3.9. RISARCIMENTO DEI DANNI (CAPO XII DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

La direttiva 2001/20/CE ha introdotto un'"assicurazione obbligatoria/indennizzo obbligatorio". Tale assicurazione obbligatoria/indennizzo obbligatorio ha provocato un notevole aumento dei costi e degli oneri amministrativi nella conduzione delle sperimentazioni cliniche, ma non vi è alcuna prova che il numero dei risarcimenti danni, o l'ammontare degli stessi, sia aumentato con l'entrata in vigore della direttiva.

La proposta di regolamento prende atto del fatto che non sempre le sperimentazioni cliniche presentano un rischio aggiuntivo per i soggetti rispetto al trattamento nella normale pratica clinica. Di conseguenza, in assenza di rischi aggiuntivi, o se tali rischi sono trascurabili, non è necessario fornire un risarcimento danni specifico (sotto forma di assicurazione o di indennizzo) per la sperimentazione clinica. In questi casi la copertura assicurativa del medico, dell'istituzione o l'assicurazione della responsabilità civile prodotti offrono una copertura sufficiente.

Nei casi in cui una sperimentazione clinica presenta *effettivamente* un rischio aggiuntivo, la proposta di regolamento impone allo sponsor di garantire il risarcimento, mediante copertura assicurativa o attraverso un meccanismo d'indennizzo. Per quanto riguarda quest'ultimo, la proposta di regolamento prevede per gli Stati membri l'obbligo di istituire un meccanismo d'indennizzo nazionale che opera senza scopo di lucro. Tutto ciò aiuterà in particolare gli "sponsor non commerciali" a ottenere una copertura per possibili richieste di risarcimento. Tali sponsor non commerciali, a seguito dell'introduzione dell'"assicurazione obbligatoria/indennizzo obbligatorio" con la direttiva 2001/20/CE, hanno incontrato notevoli difficoltà a ottenere una copertura risarcitoria.

3.10. ISPEZIONI (CAPO XIII DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

Le disposizioni sulle ispezioni si basano in gran parte sulla direttiva 2001/20/CE. Per quanto riguarda la capacità ispettive, la proposta di regolamento offre al personale della Commissione la base giuridica per effettuare controlli negli Stati membri e in paesi terzi nel contesto dell'*acquis* dell'UE sui medicinali per uso umano e sulle sperimentazioni cliniche.

3.11. ABROGAZIONI ED ENTRATA IN VIGORE (CAPO XIX DELLA PROPOSTA DI REGOLAMENTO)

La proposta di regolamento tratta gli aspetti disciplinati dalla direttiva 2001/20/CE. Tale direttiva è pertanto abrogata.

Al fine di consentire una facile transizione dalla disciplina della (recepita) direttiva 2001/20/CE al presente regolamento, entrambi gli atti si applicheranno in parallelo per tre anni a decorrere dalla data di applicazione del presente regolamento. Ciò faciliterà la transizione, in particolare per quanto riguarda gli aspetti della procedura di autorizzazione.

3.12 SEMPLIFICAZIONE DELLE NORME SOSTANZIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE CON MEDICINALI AUTORIZZATI E SPERIMENTAZIONI CLINICHE A BASSO LIVELLO DI INTERVENTO

La normativa in materia di sperimentazioni cliniche affronta due rischi distinti: il rischio per la sicurezza dei soggetti e il rischio legato all'affidabilità dei dati. Il primo può variare molto, a seconda di una serie di fattori, in particolare:

- l'ampiezza delle conoscenze e l'esperienza precedente con il medicinale in fase di sperimentazione (in particolare, considerando se il medicinale in fase di sperimentazione sia autorizzato nell'UE); nonché

- il tipo di intervento (che può andare dal semplice prelievo di un campione di sangue a una biopsia complessa).

La direttiva 2001/20/CE è stata aspramente criticata per non aver tenuto sufficientemente conto di queste differenze sul piano del rischio. Gli obblighi e le

restrizioni stabiliti nella direttiva 2001/20/CE si applicano infatti perlopiù a prescindere dal rischio per la sicurezza dei soggetti.

Tale aspetto è esaminato in modo approfondito nella relazione sulla valutazione d'impatto. Sulla base di questa valutazione d'impatto, in tutta la proposta di regolamento sono stati attentamente presi in considerazione gli aspetti relativi alla proporzionalità del rischio.

3.13. FORMA GIURIDICA DEL REGOLAMENTO

Il testo giuridico proposto assume la forma di un regolamento e sostituisce la direttiva 2001/20/CE.

La forma giuridica del regolamento garantisce una procedura coerente per la presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e le loro modifiche sostanziali.

L'esperienza rivela in effetti le difficoltà che si creano allorché gli Stati membri, nell'ambito della loro cooperazione, basano il proprio lavoro su leggi nazionali di recepimento "simili, ma diverse". Solo la forma giuridica del regolamento garantisce che gli Stati membri basino la loro valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica su un testo identico, piuttosto che su misure di recepimento nazionali divergenti.

Quanto sopra vale non soltanto per l'intera procedura di autorizzazione, ma anche per tutte le altre questioni affrontate nel presente regolamento, ad esempio per le comunicazioni in materia di sicurezza durante le sperimentazioni cliniche e per i requisiti di etichettatura dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica.

Inoltre, l'esperienza ha dimostrato che gli Stati membri hanno applicato in maniera non corretta il recepimento al fine di introdurre ulteriori requisiti procedurali.

Infine, la forma giuridica del regolamento implica un'importante semplificazione. La sostituzione delle misure di recepimento a livello nazionale consente alle parti interessate di programmare e condurre le sperimentazioni cliniche, incluse quelle multinazionali, sulla base di un unico quadro normativo, piuttosto che sulla base di un "mosaico" di 27 quadri nazionali risultanti dal recepimento nella legislazione degli Stati membri.

Nonostante la forma giuridica del regolamento, tuttavia, permangono zone in cui il quadro normativo a livello dell'UE sarà integrato da leggi nazionali: ne sono un esempio le norme che stabiliscono chi sia il "rappresentante legale" dei soggetti, nonché le norme sostanziali di responsabilità civile in caso di risarcimenti danni.

3.14. COMPETENZE, DOPPIA BASE GIURIDICA E SUSSIDIARIETÀ

La proposta di regolamento è, così come la direttiva 2001/20/CE, basata sull'articolo 114 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE). Inoltre, la proposta di regolamento si basa sull'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del TFUE.

La proposta di regolamento si basa sull'articolo 114 del TFUE, in quanto mira ad armonizzare il quadro normativo per le sperimentazioni cliniche. Inoltre, la proposta di regolamento mira a contribuire all'armonizzazione delle norme che disciplinano i prodotti farmaceutici immessi in commercio, inclusa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Infine, la proposta di regolamento è volta ad armonizzare le norme per i medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, consentendo la loro libera circolazione all'interno dell'Unione.

Per quanto riguarda l'armonizzazione delle norme sulle sperimentazioni cliniche, praticamente ogni sperimentazione clinica di dimensioni importanti è effettuata in più di uno Stato membro. Inoltre, i risultati ottenuti in una sperimentazione clinica possono essere utilizzati come base per altre sperimentazioni cliniche. A tale riguardo, è fondamentale garantire che le norme in materia di diritti e sicurezza del paziente e di affidabilità e solidità dei dati siano armonizzate in modo che possano essere riconosciute in tutta l'Unione.

Per quanto riguarda l'armonizzazione delle norme sui medicinali in generale, l'armonizzazione delle norme sulla sperimentazione clinica consente di fare riferimento ai risultati e alle conclusioni di sperimentazioni cliniche nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, nonché nelle successive modifiche ed estensioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda l'armonizzazione delle norme sui medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, è opportuno ricordare che i medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo sono esclusi dal codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Tali medicinali, tuttavia, possono essere fabbricati in uno Stato membro diverso da quello in cui si conduce la sperimentazione clinica. Pertanto, tali medicinali non beneficiano del diritto derivato dell'Unione, che garantisce la loro libera circolazione mantenendo nel contempo un livello di protezione elevato della salute umana.

Inoltre, la proposta di regolamento si basa sull'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del TFUE, in quanto mira a fissare parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali. Conformemente all'articolo 168, paragrafo 4, e all'articolo 4, paragrafo 2, lettera k), del TFUE, questa competenza dell'Unione – così come quella prevista dall'articolo 114 del TFUE – è una competenza concorrente esercitata con l'adozione della proposta di regolamento.

La proposta di regolamento mira a fissare parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali sotto due profili:

- garantisce che i dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche siano affidabili e solidi e che quindi i trattamenti e i medicinali presumibilmente "più sicuri" per il paziente si basino su dati clinici affidabili e solidi. Solo se i dati in base a cui tali decisioni sono adottate sono affidabili e solidi, le autorità di regolamentazione, gli scienziati, l'industria del settore e il pubblico potranno prendere le decisioni giuste per garantire un parametro elevato di qualità e di sicurezza dei medicinali. Le disposizioni atte a garantire queste condizioni riguardano in particolare la procedura di autorizzazione, le norme sulla conduzione della sperimentazione clinica, comprese le norme in materia di monitoraggio e vigilanza da parte degli Stati membri;

- mira a fissare parametri elevati per garantire la qualità e la sicurezza dei farmaci somministrati ai soggetti nel contesto di una sperimentazione clinica (pur riconoscendo che tale assicurazione è possibile soltanto nei limiti dell'assenza di conoscenze che caratterizza una sperimentazione clinica). Ciò è garantito tra l'altro attraverso la procedura di autorizzazione istituita con la proposta di regolamento, unitamente alle norme che disciplinano la fabbricazione dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, le comunicazioni in materia di sicurezza e le ispezioni.

L'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del TFUE, non può servire come unica base giuridica, ma va integrato con la base giuridica dell'articolo 114 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea per i seguenti motivi:

- come indicato sopra, la proposta di regolamento ha anche come oggetto l'istituzione e il funzionamento del mercato interno e la fissazione di parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali;

- la proposta di regolamento persegue la fissazione di parametri elevati non solo per quanto concerne la qualità e la sicurezza, ma anche per quanto riguarda l'*efficacia* dei medicinali per uso umano: garantisce, solo per quanto riguarda l'aspetto della sicurezza, che ai soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica sia somministrato un medicinale/trattamento efficace. Essa intende anche assicurare che i dati ottenuti da una sperimentazione clinica siano affidabili e solidi, non solo in termini di qualità e sicurezza, ma anche negli aspetti relativi all'*efficacia* del medicinale. Questo aspetto dell'efficacia, tuttavia, non è esplicitamente trattato all'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del TFUE. Piuttosto, tale aspetto della sanità pubblica è trattato nell'ambito dell'articolo 114, paragrafo 3, del TFUE (livello di protezione elevato della salute).

Situazioni di questo genere sono state affrontate in modo insoddisfacente fino all'entrata in vigore della direttiva 2001/20/CE. Disposizioni legislative, regolamentari e atti amministrativi differivano tra gli Stati membri. Tali differenze obbligavano i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio ad adattare le loro domande di autorizzazione all'immissione in commercio. Queste differenze hanno inoltre ostacolato la distribuzione dei medicinali interessati, provocando un effetto diretto sul completamento e sul funzionamento del mercato interno.

La legislazione UE sulle sperimentazioni cliniche intende rispondere a tali esigenze. Essa stabilisce, a livello dell'Unione, le norme di procedura da rispettare su aspetti quali l'autorizzazione e la conduzione delle sperimentazioni cliniche, le comunicazioni in materia di sicurezza, la fabbricazione e l'etichettatura dei medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica.

Nel disciplinare le sperimentazioni cliniche, l'Unione esercita la propria competenza concorrente conformemente all'articolo 4, paragrafo 2, del TFUE.

Eventuali modifiche apportate a queste norme da parte degli Stati membri sarebbero in conflitto con le prescrizioni del trattato, in quanto solo l'Unione ha la facoltà di modificarle.

Alla luce di ciò, per regolamentare le sperimentazioni cliniche il trattato definisce limiti per quanto riguarda l'armonizzazione degli aspetti etici dell'autorizzazione e della disciplina delle sperimentazioni cliniche. Gli aspetti etici riguardano, in particolare, la necessità di ottenere il "consenso informato" del soggetto o del rappresentante legale. Indipendentemente dal rischio che la sperimentazione clinica può comportare per il paziente, il semplice fatto che il trattamento sia parte di una sperimentazione rende necessario - da un punto di vista etico - ottenere il consenso informato del soggetto. Pertanto, gli aspetti legati al "consenso informato" non rientrano nella cooperazione tra gli Stati membri, ma sono valutati individualmente da ciascuno Stato membro.

Vi sono anche diversi aspetti di carattere intrinsecamente nazionale, in particolare:

- le norme per stabilire chi sia il "rappresentante legale" di un soggetto non in grado di dare il proprio consenso informato (per esempio, perché il soggetto è un minore): queste norme variano notevolmente all'interno dell'UE, a seconda delle tradizioni e delle pratiche nazionali;

- le norme relative all'entità e alle condizioni sine qua non per la responsabilità civile per i danni subiti da un soggetto: tali norme sono profondamente radicate nel diritto civile nazionale sulla responsabilità civile del medico. Ciò va applicato non solo al grado di colpa (ad esempio, responsabilità senza colpa o oggettiva), ma anche alle norme in materia di onere della prova e di calcolo dell'entità dei danni.

Di conseguenza, mentre la normativa in materia di sperimentazioni cliniche e, in particolare, la revisione della direttiva 2001/20/CE, è compatibile con il principio di sussidiarietà, vi sono limiti fissati dai trattati che devono essere presi in considerazione.

4. INCIDENZA SUL BILANCIO

L'incidenza sul bilancio della presente proposta è la seguente:

- costi per le banche dati (costi una tantum e manutenzione);

- servizi della Commissione incaricati della gestione del funzionamento del regolamento;

- costi delle riunioni degli Stati membri per garantire che la procedura di autorizzazione stabilita nel presente regolamento operi correttamente;

- servizi della Commissione e altri costi associati ai controlli e alle ispezioni dell'Unione.

I dettagli dei costi sono indicati nella scheda finanziaria legislativa. Una discussione approfondita sui costi è contenuta nella relazione sulla valutazione d'impatto.

I costi saranno coperti con la dotazione del programma "Salute per la crescita" per il periodo 2014-2020.

2012/0192 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE

(Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione[13],

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo[14],

visto il parere del Comitato delle regioni[15],

previa consultazione del garante europeo della protezione dei dati[16],

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria[17],

considerando quanto segue:

(1) In una sperimentazione clinica si devono tutelare la sicurezza e i diritti dei soggetti nonché produrre dati affidabili e solidi.

(2) Per consentire un controllo indipendente del rispetto di tali principi, una sperimentazione clinica deve essere soggetta ad autorizzazione preventiva.

(3) È necessario chiarire l'attuale definizione di sperimentazione clinica, così come contenuta nella 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

---

13 GU C […] del […], pag. […].
14 GU C […] del […], pag. […].
15 GU C […] del […], pag. […].
16 XXX.
17 GU C […] del […], pag. […].

clinica nella conduzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano[18]. A tal fine, si deve definire in maniera più precisa il concetto di sperimentazione clinica introducendo quello più ampio di "studio clinico", di cui la sperimentazione clinica rappresenta una sottocategoria, che va definita sulla base di criteri specifici. Questo approccio tiene debitamente conto degli orientamenti internazionali ed è conforme alla normativa dell'UE che disciplina i medicinali ed è basata sulla contrapposizione tra "sperimentazione clinica" e "studio non interventistico".

(4) La direttiva 2001/20/CE mirava a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative relative alle sperimentazioni cliniche nell'Unione europea. Tuttavia, l'esperienza ha dimostrato che l'obiettivo di un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche è stato raggiunto solo in parte. Ciò in particolare rende difficile condurre una sperimentazione clinica in diversi Stati membri. Lo sviluppo scientifico indica tuttavia che in futuro le sperimentazioni cliniche saranno orientate verso popolazioni di pazienti più specifiche, ad esempio sottogruppi identificati mediante le informazioni genomiche. Per coinvolgere un numero sufficiente di pazienti in tali sperimentazioni potrebbe essere necessaria la partecipazione di molti o di tutti gli Stati membri. Le nuove procedure per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche devono stimolare la partecipazione di quanti più Stati membri possibile. Pertanto, al fine di semplificare le procedure di presentazione delle domande, si deve evitare la presentazione multipla di informazioni in gran parte identiche, sostituendola con la presentazione di un solo fascicolo di domanda mediante un unico portale per tutti gli Stati membri interessati.

(5) L'applicazione della direttiva 2001/20/CE ha inoltre dimostrato che l'obiettivo di semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative relative alle sperimentazioni cliniche dell'Unione non è realizzabile con la forma giuridica della direttiva ed è realizzabile esclusivamente utilizzando la forma giuridica del regolamento. Solo la forma giuridica del regolamento garantisce che gli Stati membri basino la loro valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica su criteri identici, piuttosto che su misure di recepimento nazionali divergenti. Ciò vale non soltanto per l'intera procedura di autorizzazione, ma anche per tutte le altre questioni affrontate nel presente regolamento, ad esempio per le comunicazioni in materia di sicurezza nel corso delle sperimentazioni cliniche e per i requisiti di etichettatura dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica.

(6) Gli Stati membri interessati devono cooperare alla valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Tale cooperazione non deve riguardare gli aspetti di carattere intrinsecamente nazionale, né gli aspetti etici di una sperimentazione clinica, quale il consenso informato.

(7) La procedura deve essere flessibile ed efficiente, onde evitare ritardi amministrativi nell'avvio di una sperimentazione clinica.

(8) I termini per la valutazione di un fascicolo di domanda di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche devono essere sufficientemente lunghi da consentirne la valutazione, garantendo nel contempo che l'accesso rapido a nuovi trattamenti

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

innovativi sia rapido e che l'Unione mantenga la propria attrattività quale sito di conduzione delle sperimentazioni cliniche. In tale contesto la direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di autorizzazione tacita. Tale concetto va mantenuto per assicurare il rispetto dei termini. Qualora insorga una crisi sanitaria, gli Stati membri devono avere la possibilità di valutare e autorizzare rapidamente una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Non devono pertanto essere stabiliti termini minimi di approvazione.

(9) Il rischio per la sicurezza dei soggetti nel corso di una sperimentazione clinica ha una doppia origine: il medicinale in fase di sperimentazione e l'intervento. Molte sperimentazioni cliniche presentano però solo un rischio aggiuntivo minimo per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica. Ciò si verifica in particolare nel caso in cui il medicinale in fase di sperimentazione è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio (cioè la cui qualità, sicurezza ed efficacia sono già state valutate nel corso della procedura per l'autorizzazione all'immissione in commercio) e in cui l'intervento presenta soltanto un rischio aggiuntivo molto limitato per il soggetto rispetto alla normale pratica clinica. Tali "sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento" sono spesso essenziali nella valutazione di trattamenti e diagnosi standard, ottimizzando in tal modo l'uso dei medicinali e contribuendo ad assicurare un elevato livello di salute pubblica. Esse devono essere soggette a norme meno severe, quali termini di approvazione ridotti.

(10) La valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica deve esaminare in particolare i benefici previsti, terapeutici e per la sanità pubblica ("pertinenza"), nonché i rischi e gli inconvenienti prevedibili per il soggetto. Per quanto riguarda la pertinenza, si deve tener conto di diversi aspetti, inclusa l'eventualità che la sperimentazione clinica sia stata raccomandata o imposta dalle autorità di regolamentazione incaricate di valutare e di autorizzare l'immissione in commercio dei medicinali.

(11) La procedura di autorizzazione deve prevedere la possibilità di sospendere la valutazione per consentire allo sponsor di rispondere alle domande o alle osservazioni sollevate nel corso della valutazione del fascicolo di domanda. La durata massima della sospensione deve essere in funzione del tipo di sperimentazione clinica, a basso livello di intervento o no. Inoltre va garantito che, alla fine del periodo di sospensione, vi sia tempo a sufficienza per valutare le informazioni aggiuntive presentate.

(12) Alcuni aspetti di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica riguardano questioni di carattere intrinsecamente nazionale o aspetti etici associati alla stessa. Tali questioni non vanno valutate congiuntamente dagli Stati membri interessati.

(13) L'autorizzazione di una sperimentazione clinica deve considerare tutti gli aspetti concernenti la tutela dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati. L'autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica deve pertanto essere oggetto di un'unica decisione amministrativa dello Stato membro interessato.

(14) La facoltà di stabilire l'organismo o gli organismi appropriati ai fini di tale valutazione deve essere lasciata allo Stato membro interessato. Tale decisione rientra nell'organizzazione interna di ciascuno Stato membro. Gli Stati membri, nello stabilire l'organismo o gli organismi appropriati, devono assicurare la partecipazione di persone

non addette ai lavori e di pazienti. Devono altresì assicurare la disponibilità delle competenze necessarie. In ogni caso, e in conformità agli orientamenti internazionali, la valutazione deve essere tuttavia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone che posseggano collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda devono essere indipendenti dallo sponsor, dall'istituzione cui fa capo il centro di sperimentazione e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento.

(15) In pratica, al momento della presentazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, gli sponsor non sempre sanno con certezza in quali Stati membri verrà condotta una sperimentazione clinica. Gli sponsor devono avere la possibilità di presentare una domanda esclusivamente sulla base dei documenti valutati congiuntamente dagli Stati membri in cui la sperimentazione clinica potrebbe essere condotta.

(16) Lo sponsor deve avere la possibilità di revocare la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Per assicurare il funzionamento affidabile della procedura di valutazione, deve tuttavia essere possibile ritirare una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica esclusivamente per l'intera sperimentazione clinica. Lo sponsor deve poter presentare una nuova domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica dopo aver ritirato una domanda.

(17) In pratica, per raggiungere gli obiettivi di arruolamento o per altri motivi, gli sponsor potrebbero essere interessati a estendere una sperimentazione clinica ad altri Stati membri successivamente all'autorizzazione iniziale della sperimentazione clinica. Si deve prevedere un meccanismo di autorizzazione che consenta tale estensione, evitando nel contempo una nuova valutazione della domanda da parte di tutti gli Stati membri interessati già coinvolti nell'autorizzazione iniziale della sperimentazione clinica.

(18) Le sperimentazioni cliniche sono generalmente soggette a numerose modifiche successivamente alla loro autorizzazione. Tali modifiche possono riguardare la conduzione, la progettazione, la metodologia, il medicinale in fase di sperimentazione o il medicinale ausiliario, lo sperimentatore o il centro di sperimentazione. Se tali modifiche hanno un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti o sull'affidabilità e sulla solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, esse vanno sottoposte a una procedura di autorizzazione simile alla procedura di autorizzazione iniziale.

(19) Il contenuto del fascicolo di domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica va armonizzato, per assicurare che tutti gli Stati membri abbiano a disposizione le stesse informazioni e per semplificare la procedura di presentazione delle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche.

(20) Ai fini di una maggiore trasparenza delle sperimentazioni cliniche, i dati relativi alle sperimentazioni cliniche presentati a sostegno di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica devono basarsi esclusivamente su sperimentazioni cliniche registrate in una banca dati accessibile al pubblico.

(21) La facoltà di stabilire i requisiti linguistici per il fascicolo di domanda deve essere lasciata agli Stati membri. Per assicurare che la valutazione della domanda di

autorizzazione a una sperimentazione clinica proceda senza difficoltà, gli Stati membri devono esaminare la possibilità di adottare, nella documentazione non destinata ai soggetti, una lingua di comune comprensione in campo medico.

(22) La dignità umana e il diritto all'integrità della persona trovano riconoscimento nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea. In particolare, secondo la Carta nessun intervento nell'ambito della medicina e della biologia può essere eseguito senza il consenso libero e informato della persona interessata. La direttiva 2001/20/CE conteneva un ampio complesso di norme inerente alla tutela dei soggetti. Tali norme vanno mantenute. In relazione alle norme per stabilire il rappresentante legale di persone incapaci e di minori, queste sono diverse tra i vari Stati membri. La facoltà di stabilire il rappresentante legale di persone incapaci e minori deve pertanto essere lasciata agli Stati membri.

(23) Il presente regolamento deve prevedere norme chiare in relazione al consenso informato nelle situazioni di emergenza. Queste situazioni riguardano, ad esempio, i casi in cui il paziente si trovi all'improvviso in condizioni cliniche che, a causa di traumi multipli, stroke o infarto, ne mettano in pericolo la vita, imponendo un intervento medico immediato. In questi casi può essere opportuno intervenire nell'ambito di una sperimentazione clinica in corso, già approvata. In determinate circostanze, però, dato lo stato di incoscienza del paziente e data l'assenza di un rappresentante legale immediatamente disponibile, è impossibile ottenere il consenso informato prima dell'intervento. Il regolamento deve quindi stabilire norme chiare che, nel rispetto di condizioni molto rigorose, consentano l'arruolamento di questi pazienti in una sperimentazione clinica. Quest'ultima deve avere inoltre un rapporto diretto con la condizione clinica che impedisce al paziente di dare il proprio consenso informato. Deve essere rispettata ogni obiezione espressa in precedenza dal paziente e deve essere, quanto prima possibile, acquisito il consenso informato del soggetto o del legale rappresentante.

(24) Conformemente agli orientamenti internazionali, il consenso libero e informato dei soggetti deve essere ottenuto per iscritto, eccetto in situazioni straordinarie. Deve basarsi su informazioni chiare, pertinenti e comprensibili per il soggetto.

(25) Per consentire ai pazienti di valutare le possibilità di partecipazione a una sperimentazione clinica e per consentire l'efficace vigilanza su una sperimentazione clinica da parte dello Stato membro interessato, è fatto obbligo di notificare l'avvio di una sperimentazione clinica, la fine del periodo di arruolamento per la sperimentazione clinica e la conclusione di quest'ultima. Conformemente alle norme internazionali, i risultati della sperimentazione clinica devono essere comunicati alle autorità competenti entro un anno dalla conclusione della stessa.

(26) Per consentire allo sponsor di valutare tutte le informazioni in materia di sicurezza potenzialmente pertinenti, lo sperimentatore deve comunicare allo sponsor tutti gli eventi avversi gravi.

(27) Lo sponsor deve valutare le informazioni ricevute dallo sperimentatore e comunicare all'Agenzia le informazioni in materia di sicurezza relative agli eventi avversi gravi che rappresentano sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi.

(28) L'Agenzia deve trasmettere tali informazioni agli Stati membri perché questi possano valutarle.

(29) I membri della *conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano* (ICH) hanno concordato una serie dettagliata di linee guida di buona pratica clinica, che rappresentano oggi degli standard internazionalmente adottati per progettare, condurre, registrare e relazionare le sperimentazioni cliniche, coerentemente con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale. Nel progettare, condurre, registrare e relazionare le sperimentazioni cliniche, potrebbero emergere quesiti specifici in merito alle norme di qualità appropriate. In tal caso, le linee guida ICH di buona pratica clinica devono essere utilizzate ai fini dell'applicazione delle norme stabilite nel presente regolamento, purché la Commissione non pubblichi altri orientamenti specifici e a condizione che tali linee guida non pregiudichino il presente regolamento.

(30) La conduzione di una sperimentazione clinica deve essere adeguatamente monitorata dallo sponsor per assicurare l'affidabilità e la solidità dei risultati. Il monitoraggio può inoltre contribuire alla sicurezza dei soggetti, tenendo conto delle caratteristiche della sperimentazione clinica e del rispetto dei diritti fondamentali dei soggetti. Nello stabilire l'entità dell'attività di monitoraggio, occorre tener conto delle caratteristiche della sperimentazione clinica.

(31) Gli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica, in particolare gli sperimentatori e altri operatori sanitari, devono essere sufficientemente qualificati per l'assolvimento dei propri compiti nell'ambito di una sperimentazione clinica e le strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica devono essere idonee alla stessa.

(32) A seconda delle circostanze in cui viene condotta una sperimentazione clinica, deve essere possibile rintracciare i medicinali in fase di sperimentazione e taluni medicinali ausiliari per garantire la sicurezza dei soggetti nonché la solidità e l'affidabilità dei dati. Per gli stessi motivi, tali medicinali devono essere distrutti in caso di necessità e, a seconda delle circostanze della sperimentazione clinica, soggetti a specifiche condizioni di conservazione.

(33) Nel corso di una sperimentazione clinica, uno sponsor potrebbe venire a conoscenza di gravi violazioni delle norme che disciplinano la conduzione della sperimentazione clinica. Ciò va comunicato agli Stati membri interessati, che prenderanno i provvedimenti del caso.

(34) Oltre ai sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi da comunicare, potrebbero verificarsi altri eventi rilevanti in termini di rapporto rischi/benefici, che vanno comunicati tempestivamente agli Stati membri interessati.

(35) Se eventi inattesi richiedono una modifica urgente della sperimentazione clinica, lo sponsor e lo sperimentatore devono poter prendere misure urgenti di sicurezza senza attendere l'autorizzazione preventiva.

(36) Per garantire che la conduzione di una sperimentazione clinica sia conforme al protocollo e che gli sperimentatori siano informati in relazione ai medicinali che somministrano, lo sponsor deve fornire loro un dossier per lo sperimentatore.

(37) Le informazioni ottenute nel corso della sperimentazione clinica vanno adeguatamente registrate, gestite e archiviate per garantire i diritti e la sicurezza dei soggetti, la solidità e l'affidabilità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, una comunicazione e un'interpretazione adeguate, l'efficace monitoraggio da parte dello sponsor e l'efficace ispezione da parte degli Stati membri o della Commissione.

(38) Per poter dimostrare la conformità al protocollo e al presente regolamento, lo sponsor e lo sperimentatore devono conservare un fascicolo permanente della sperimentazione, contenente la documentazione necessaria a consentire una vigilanza efficace (monitoraggio da parte dello sponsor e ispezione da parte degli Stati membri e della Commissione). Il fascicolo permanente della sperimentazione clinica deve essere archiviato in maniera adeguata ai fini della vigilanza successivamente alla conclusione della sperimentazione clinica.

(39) I medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo non rientrano nel campo d'applicazione 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[19]. Tra tali medicinali rientrano i medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. Questi devono essere regolamentati da norme specifiche che tengano conto delle loro peculiarità. Nello stabilire tali norme, è necessario operare una distinzione tra i medicinali in fase di sperimentazione (il medicinale oggetto della sperimentazione e i prodotti di riferimento, incluso il placebo) e i medicinali ausiliari (i medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, ma non come medicinali in fase di sperimentazione), quali i medicinali utilizzati per il trattamento di base, i prodotti impiegati per indurre una risposta fisiologica (*challenge agents*), i medicinali di soccorso, o quelli utilizzati per la valutazione degli *end point* in una sperimentazione clinica. Tra i medicinali ausiliari non rientrano i medicinali concomitanti, cioè i medicinali non connessi alla sperimentazione clinica né rilevanti per la progettazione della stessa.

(40) Per garantire la tutela della sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, nonché per consentire la distribuzione dei medicinali in fase di sperimentazione e di quelli ausiliari ai siti di sperimentazione clinica in tutta l'Unione, è necessario stabilire norme che disciplinano la fabbricazione e l'importazione sia dei medicinali in fase di sperimentazione che di quelli ausiliari. Come nella direttiva 2001/20/CE, tali norme devono rispecchiare le norme in materia di buone prassi di fabbricazione dei medicinali contemplati dalla direttiva 2001/83/CE. In alcune aree specifiche, si devono prevedere deroghe a tali norme per facilitare la conduzione di una sperimentazione clinica. Le norme applicabili devono pertanto consentire un certo grado di flessibilità, a condizione che la sicurezza dei soggetti, nonché l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, non risultino compromesse.

(41) I medicinali in fase di sperimentazione e quelli ausiliari devono essere etichettati in maniera appropriata, al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, e consentire la distribuzione di tali medicinali ai siti di sperimentazione clinica in tutta l'Unione. Le norme di

---

[19] GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67.

etichettatura devono essere commisurate ai rischi per la sicurezza dei soggetti e ai rischi per l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica. Se il medicinale in fase di sperimentazione o il medicinale ausiliario è già stato immesso in commercio in qualità di medicinale autorizzato conformemente alla direttiva 2001/83/CE, di norma non è richiesta alcuna etichettatura aggiuntiva per le sperimentazioni in aperto. Inoltre, per alcuni medicinali specifici, quali i radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione, le norme generali in materia di etichettatura non sono appropriate, considerando che l'impiego dei radiofarmaci nella sperimentazione clinica avviene in un ambiente estremamente controllato.

(42) La direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di "sponsor" di una sperimentazione clinica, conformemente agli orientamenti internazionali, ai fini della chiarezza delle responsabilità. Tale concetto va mantenuto.

(43) In pratica, possono esistere reti aperte e informali di ricercatori o istituti di ricerca che conducono congiuntamente una sperimentazione clinica. Tali reti devono poter essere cosponsor di una sperimentazione clinica. Per non indebolire il concetto di responsabilità di una sperimentazione clinica, quando una sperimentazione clinica coinvolge più sponsor, essi sono tutti soggetti agli obblighi propri di uno sponsor a norma del presente regolamento. Tuttavia, i cosponsor devono poter ripartirsi le responsabilità dello sponsor sulla base di un accordo contrattuale.

(44) Lo sponsor di una sperimentazione clinica può essere stabilito in un paese terzo. Per facilitare la vigilanza e il controllo, uno sponsor stabilito in un paese terzo deve designare un referente nell'Unione, che consenta all'autorità competente dello Stato membro interessato di comunicare con lo sponsor. Tale referente può essere una persona fisica o giuridica.

(45) Se, nel corso di una sperimentazione clinica, i danni causati al soggetto implicano la responsabilità civile o penale dello sperimentatore o dello sponsor, i presupposti di tale responsabilità in questi casi, incluse le questioni legate alla causalità e all'entità dei danni e delle sanzioni, restano disciplinati dalla legislazione nazionale.

(46) Nelle sperimentazioni cliniche che utilizzano medicinali in fase di sperimentazione non autorizzati, o in cui il tipo di intervento pone un rischio più che irrilevante per la sicurezza dei soggetti, è necessario assicurare un risarcimento dei danni riconosciuti conformemente alle leggi applicabili.

(47) Attualmente, tale risarcimento danni è offerto sotto forma di copertura assicurativa. Tale assicurazione può coprire i danni che lo sponsor e lo sperimentatore sono tenuti a risarcire al soggetto qualora venga stabilita la responsabilità. Il soggetto può inoltre essere risarcito direttamente senza che sia stabilita preventivamente la responsabilità dello sponsor o dello sperimentatore. L'esperienza indica che il mercato assicurativo è limitato e i costi per la copertura assicurativa sono esageratamente elevati. Inoltre, poiché i regimi di responsabilità sono molto diversi tra gli Stati membri, per lo sponsor di una sperimentazione multinazionale è difficile e oneroso ottenere una copertura assicurativa conformemente a dette leggi nazionali. Pertanto ciascuno Stato membro deve stabilire un meccanismo di indennizzo nazionale che risarcisce i soggetti conformemente alle leggi di tale Stato membro.

(48) Allo Stato membro interessato va conferito il potere di interrompere anticipatamente, sospendere o modificare una sperimentazione clinica.

(49) Per assicurare la conformità al presente regolamento, gli Stati membri devono essere in grado di effettuare ispezioni e disporre a tal fine di adeguate capacità ispettive.

(50) La Commissione deve poter verificare se gli Stati membri vigilano adeguatamente sulla conformità al presente regolamento. La Commissione deve inoltre poter verificare se i sistemi normativi dei paesi terzi assicurano la conformità alle disposizioni specifiche del presente regolamento e della direttiva 2001/83/CE concernenti le sperimentazioni cliniche condotte in paesi terzi.

(51) Per semplificare e facilitare il flusso di informazioni tra gli sponsor e gli Stati membri e tra gli Stati membri stessi, la Commissione deve istituire e mantenere una banca dati accessibile mediante un portale.

(52) La banca dati deve contenere tutte le informazioni pertinenti relative alla sperimentazione clinica. Nella banca dati UE non devono essere raccolti dati personali di interessati che partecipano a una sperimentazione clinica. Le informazioni della banca dati devono essere pubbliche, a meno che non sussistano ragioni specifiche per non pubblicare determinate informazioni, al fine di tutelare il diritto di ogni persona al rispetto della vita privata e il diritto alla protezione dei dati di carattere personale, sanciti dagli articoli 7 e 8 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea.

(53) All'interno di uno Stato membro, più di un organismo può essere coinvolto nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Per consentire un'efficace ed efficiente cooperazione tra gli Stati membri, ciascuno Stato membro deve designare un referente.

(54) La procedura di autorizzazione stabilita nel presente regolamento è prevalentemente controllata dagli Stati membri. La Commissione deve tuttavia coadiuvare il buon funzionamento di questa procedura, conformemente al presente regolamento.

(55) Per svolgere le attività previste dal presente regolamento, agli Stati membri devono essere autorizzati a imporre delle tariffe. Tuttavia, gli Stati membri non devono esigere che vengano effettuati pagamenti multipli ai diversi organismi incaricati di valutare, in un determinato Stato membro, una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica.

(56) Al fine di garantire condizioni uniformi di esecuzione del presente regolamento, alla Commissione devono essere conferite competenze di esecuzione in merito all'adozione di atti di esecuzione relativi alle ispezioni. Tali competenze devono essere esercitate in conformità al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 febbraio 2011, che stabilisce le regole e i principi generali relativi alle modalità di controllo da parte degli Stati membri dell'esercizio delle competenze di esecuzione attribuite alla Commissione[20].

[20] GU L 55 del 28.2.2011, pag. 13.

(57) Per garantire che le informazioni e la documentazione presentate in una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale consentano di valutare la domanda in considerazione del progresso tecnico e di requisiti normativi internazionali, nonché per assicurare un livello elevato di tutela dei soggetti e di solidità e affidabilità dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica mediante un'efficiente procedura di comunicazione in materia di sicurezza e nel rispetto dei requisiti dettagliati previsti per la fabbricazione e l'etichettatura dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, alla Commissione deve essere conferito il potere di adottare atti delegati in conformità all'articolo 290 del TFUE per modificare l'elenco dei documenti e delle informazioni da presentare con la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale, per modificare aspetti tecnici relativi alle comunicazioni in materia di sicurezza nel contesto di una sperimentazione clinica, per adottare requisiti dettagliati di buone prassi di fabbricazione e per modificare l'elenco delle informazioni da riportare sull'etichetta dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione effettui adeguate consultazioni, anche presso esperti. Nella preparazione e nell'elaborazione degli atti delegati, la Commissione deve provvedere alla contestuale, tempestiva e appropriata trasmissione dei documenti pertinenti al Parlamento europeo e al Consiglio.

(58) L'articolo 4, paragrafo 5, della direttiva 2001/83/CE dispone che, in linea di principio, la direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati non ostano all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di tipi specifici di cellule umane o animali. Analogamente, il presente regolamento non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'uso di qualsiasi tipo specifico di cellule umane o animali. Come nella direttiva 2001/83/CE, gli Stati membri devono comunicare alla Commissione tali disposizioni nazionali.

(59) 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[21] si applica al trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri, sotto la vigilanza delle loro autorità competenti, in particolare delle autorità pubbliche indipendenti designate dagli Stati membri e dal regolamento (CE) n. 45/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2000, concernente la tutela delle persone fisiche in relazione al trattamento dei dati personali da parte delle istituzioni e degli organismi comunitari, nonché la libera circolazione di tali dati[22], che si applica al trattamento dei dati personali svolto dalla Commissione e dall'Agenzia nel quadro del presente regolamento e sotto la vigilanza del garante europeo della protezione dei dati.

(60) Fatti salvi i regimi nazionali per la fissazione dei prezzi e il rimborso dei trattamenti medici, i soggetti non devono pagare i medicinali in fase di sperimentazione.

(61) La procedura di autorizzazione istituita nel presente regolamento deve applicarsi quanto prima possibile, per consentire agli sponsor di trarre i benefici derivanti da una procedura di autorizzazione semplificata. Tuttavia, per consentire la realizzazione a

---

21 GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

22 GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1.

livello di Unione delle complesse funzionalità informatiche necessarie ai fini della procedura di autorizzazione, è opportuno prevedere un periodo ragionevole prima dell'applicazione del presente regolamento.

(62) La direttiva 2001/20/CE deve essere abrogata per garantire che la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione sia regolamentata da un solo complesso di norme. Per facilitare la transizione verso le norme stabilite nel presente regolamento, gli sponsor devono poter avviare e condurre una sperimentazione clinica in conformità alla direttiva 2001/20/CE durante un periodo transitorio.

(63) Il presente regolamento è, in linea con i principali documenti di orientamento in materia di sperimentazioni cliniche, quali la versione più recente (2008) della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale e la buona pratica clinica, basata sui principi della Dichiarazione di Helsinki.

(64) Il presente regolamento ha una doppia base giuridica, l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), del TFUE. Persegue l'obiettivo di instaurare un mercato interno in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, fondandosi su un livello elevato di tutela della salute. Nel contempo, il presente regolamento fissa parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali, per affrontare i problemi comuni di sicurezza relativi a tali medicinali. Gli obiettivi vengono perseguiti contemporaneamente. Sono inscindibili l'uno dall'altro e nessuno di essi è subordinato all'altro. Con riferimento all'articolo 114 del TFUE, il presente regolamento armonizza le norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'UE, garantendo in tal modo il funzionamento del mercato interno in previsione di una sperimentazione clinica da condurre in più Stati membri, l'accettabilità in tutta l'Unione dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica e presentati nella domanda di autorizzazione a un'altra sperimentazione clinica o all'immissione in commercio di un medicinale, nonché la libera circolazione dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. Con riferimento all'articolo 168, paragrafo 4, lettera c, del TFUE, il presente regolamento fissa parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali garantendo che i dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche siano solidi e affidabili, assicurando in tal modo che le terapie e i medicinali intesi a migliorare il trattamento dei pazienti si basino su dati solidi e affidabili. Il presente regolamento fissa inoltre parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, garantendo in tal modo la sicurezza dei soggetti nel corso di una sperimentazione clinica.

(65) Il presente regolamento rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi sanciti in particolare nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea e soprattutto la dignità umana, il diritto all'integrità della persona, i diritti del minore, il rispetto della vita privata e della vita familiare, la protezione dei dati di carattere personale e la libertà delle arti e delle scienze. Gli Stati membri devono applicare il presente regolamento osservando tali diritti e principi.

(66) Poiché l'obiettivo del presente regolamento, vale a dire assicurare la solidità e l'affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche in tutta l'Unione, garantendo la sicurezza e i diritti dei soggetti, non può essere conseguito in misura sufficiente dagli Stati membri e può dunque, a motivo della portata dell'azione, essere conseguito meglio a livello di Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà conformemente all'articolo 5 del trattato sull'Unione europea. Il

presente regolamento si limita a quanto è necessario per conseguire tale obiettivo, in ottemperanza al principio di proporzionalità enunciato nello stesso articolo,

HANNO ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Capo I
Disposizioni generali

Articolo 1
Campo di applicazione

Il presente regolamento si applica alle sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione.

Esso non si applica agli studi non interventistici.

Articolo 2
Definizioni

Ai fini del presente regolamento, si applicano le definizioni di "medicinale", "radiofarmaco", "effetto collaterale negativo", "grave effetto collaterale negativo", "confezionamento primario" e "imballaggio esterno" di cui all'articolo 1, paragrafi 2, 6, 11, 12, 23 e 24 della direttiva 2001/83/CE.

Si applicano inoltre le seguenti definizioni:

1) "studio clinico": qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:

   a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;

   b) identificare eventuali effetti collaterali negativi di uno o più medicinali; oppure

   c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali;

   al fine di accertarne la sicurezza o l'efficacia;

2) "sperimentazione clinica": uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:

   a) i medicinali in fase di sperimentazione non sono autorizzati;

   b) in base al protocollo dello studio clinico, i medicinali in fase di sperimentazione non sono utilizzati in conformità alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio dello Stato membro interessato;

c) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;

d) la decisione di prescrivere i medicinali in fase di sperimentazione e la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica sono prese nello stesso momento;

e) ai soggetti sono applicate procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

3) "sperimentazione clinica a basso livello di intervento": una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

a) i medicinali in fase di sperimentazione sono autorizzati;

b) in base al protocollo della sperimentazione clinica, i medicinali in fase di sperimentazione sono utilizzati in conformità alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio o il loro impiego rientra in un trattamento standard in qualsiasi Stato membro interessato;

c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato;

4) "studio non interventistico": uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica;

5) "medicinale in fase di sperimentazione": un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, anche come placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica;

6) "normale pratica clinica": il trattamento normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo;

7) "medicinale in fase di sperimentazione per terapia avanzata": un medicinale in fase di sperimentazione che rappresenta un medicinale per terapia avanzata di cui alla definizione dell'articolo 2, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio[23];

8) "medicinale ausiliario": un medicinale utilizzato nel contesto di una sperimentazione clinica, ma non come medicinale in fase di sperimentazione;

9) "medicinale in fase di sperimentazione autorizzato": un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o, in qualsiasi Stato membro interessato, in conformità alla direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale in fase di sperimentazione;

10) "medicinale ausiliario autorizzato": un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o, in qualsiasi Stato membro interessato, in

[23] GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121.

conformità alla direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale ausiliario;

11) "Stato membro interessato": lo Stato membro in cui è stata presentata una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale, conformemente ai capi II e III del presente regolamento;

12) "modifica sostanziale": qualsiasi modifica di qualsiasi aspetto della sperimentazione clinica apportata dopo la notifica della decisione di cui agli articoli 8, 14, 19, 20 e 23 e tale da incidere notevolmente sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti o sull'affidabilità e sulla solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica;

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

14) "sperimentatore": una persona responsabile della conduzione della sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica;

15) "soggetto": una persona che partecipa a una sperimentazione clinica come destinataria del medicinale in fase di sperimentazione o come controllo;

16) "minore": un soggetto che, in base alle leggi dello Stato membro interessato, non ha raggiunto l'età associata alla capacità d'agire per dare il proprio consenso informato;

17) "soggetto incapace": un soggetto che, per ragioni diverse dal raggiungimento dell'età associata alla capacità d'agire per dare il proprio consenso informato, non ha l'incapacità d'agire per dare il proprio consenso informato in base alle leggi dello Stato interessato;

18) "rappresentante legale": una persona fisica o giuridica, un'autorità oppure un organismo che, in base alla legislazione nazionale dello Stato membro interessato, dà il consenso informato per un soggetto incapace o per un minore;

19) "consenso informato": il processo mediante il quale un soggetto conferma liberamente la propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione pertinenti alla decisione di partecipare;

20) "protocollo": un documento in cui vengono descritti gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di una sperimentazione clinica;

21) "fabbricazione": la fabbricazione totale e parziale, nonché i vari processi di divisione, confezionamento e imballaggio, etichettatura (incluso il mascheramento);

22) "avvio della sperimentazione clinica": il primo atto di arruolamento di un potenziale soggetto, salva diversa definizione nel protocollo;

23) "conclusione della sperimentazione clinica": l'ultima visita dell'ultimo soggetto, salva diversa definizione nel protocollo;

24) "sospensione provvisoria di una sperimentazione clinica": interruzione nella conduzione di una sperimentazione clinica da parte dello sponsor, con l'intenzione da parte di quest'ultimo di riavviarla;

25) "sospensione della sperimentazione clinica": interruzione della conduzione di una sperimentazione clinica disposta da uno Stato membro;

26) "buona pratica clinica": un insieme di requisiti di qualità in campo etico e scientifico da osservare ai fini della progettazione, conduzione, esecuzione, registrazione e rendicontazione della sperimentazione clinica, con i quali si garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti, nonché l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica;

27) "ispezione": lo svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi di garanzia della qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente per la sperimentazione clinica e che può essere effettuata presso il sito di sperimentazione, le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi che l'autorità competente ritiene opportuno ispezionare;

28) "evento avverso": qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento;

29) "grave effetto collaterale negativo": qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla dose, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso;

30) "grave effetto collaterale negativo inatteso": un grave effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza.

Ai fini del presente regolamento, un soggetto che rientra nella definizione sia di "minore" che di "soggetto incapace" è considerato un soggetto incapace.

Articolo 3
Principio generale

Una sperimentazione clinica può essere condotta esclusivamente se:

– i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti sono tutelati; nonché

– i dati ottenuti dalla sperimentazione clinica saranno affidabili e solidi.

Capo II
Procedura di autorizzazione a una sperimentazione clinica

Articolo 4
Autorizzazione preventiva

Una sperimentazione clinica è soggetta ad autorizzazione preventiva a norma del presente capo.

Articolo 5
Presentazione di una domanda

1. Per ottenere un'autorizzazione, lo sponsor presenta un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione mediante il portale di cui all'articolo 77 (di seguito "portale UE").

   Tra gli Stati membri interessati, lo sponsor propone uno Stato membro relatore.

   Se lo Stato membro proposto come relatore non intende rivestire tale ruolo, di comune accordo con un altro Stato membro interessato designa quest'ultimo come Stato membro relatore. Se nessuno degli Stati membri interessati accetta di fungere da Stato membro relatore, lo Stato membro relatore proposto riveste tale ruolo.

2. Entro sei giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda, lo Stato membro relatore proposto notifica allo sponsor, mediante il portale UE:

   a) se esso funge da Stato membro relatore oppure quale altro Stato membro interessato riveste tale ruolo;

   b) se la sperimentazione clinica rientra nel campo di applicazione del presente regolamento;

   c) se la domanda è completa in conformità all'allegato I;

   d) se la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, ove così dichiarato dallo sponsor.

3. Se lo Stato membro relatore proposto non dà notifica allo sponsor entro il termine di cui al paragrafo 2, si considera che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nel campo di applicazione del presente regolamento, che la domanda è completa, che la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, ove così dichiarato dallo sponsor, e che lo Stato membro relatore proposto riveste effettivamente tale ruolo.

4. Se lo Stato membro relatore proposto riscontra che la domanda non è completa, che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione non rientra nel campo di applicazione del presente regolamento o che la sperimentazione clinica non consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, sebbene così dichiarato dallo sponsor, ne informa lo sponsor mediante il portale UE e

stabilisce un termine massimo di sei giorni entro cui lo sponsor può presentare osservazioni o completare la domanda mediante il portale UE.

Se lo sponsor non presenta osservazioni o non completa la domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione si considera ritirata.

Se lo Stato membro relatore proposto non dà notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 2, lettere da a) a d), entro tre giorni dalla ricezione delle osservazioni o della domanda completa, si considera che la domanda è completa, che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nel campo di applicazione del presente regolamento, che la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, ove così dichiarato dallo sponsor, e che lo Stato membro relatore proposto riveste effettivamente tale ruolo.

5. Ai fini del presente capo, per data di notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 2 si intende la data di convalida della domanda. Se non viene data notifica allo sponsor la data di convalida equivale all'ultimo giorno dei termini di cui ai paragrafi 2 e 4.

Articolo 6
Relazione di valutazione – aspetti compresi nella parte I

1. Lo Stato membro relatore valuta la domanda di autorizzazione con riferimento ai seguenti aspetti:

   a) la conformità al capo V per quanto riguarda:

      i) i benefici terapeutici e per la sanità pubblica previsti, tenendo conto di tutto quanto segue:

         – le caratteristiche e le conoscenze in merito ai medicinali in fase di sperimentazione;

         – la pertinenza della sperimentazione clinica, tenendo conto dello stato attuale delle conoscenze scientifiche e dell'eventualità che la sperimentazione clinica sia stata raccomandata o imposta dalle autorità di regolamentazione incaricate di valutare e di autorizzare l'immissione in commercio dei medicinali;

         – l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo conto degli approcci statistici, della progettazione della sperimentazione e della metodologia usata (compresi le dimensioni del campione e la randomizzazione, il medicinale comparatore e gli *end point*);

      ii) i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, tenendo conto di tutto quanto segue:

         – le caratteristiche e le conoscenze in merito ai medicinali in fase di sperimentazione e ai medicinali ausiliari;

– le caratteristiche dell'intervento rispetto alla normale pratica clinica;

– le misure di sicurezza, incluse le disposizioni concernenti la riduzione al minimo dei rischi, il monitoraggio, le comunicazioni in materia di sicurezza e il piano di sicurezza;

– il rischio per la salute del soggetto posto dalla condizione clinica per la quale il medicinale in fase di sperimentazione è oggetto di sperimentazione;

b) la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali in fase di sperimentazione e dei medicinali ausiliari stabiliti al capo IX;

c) la conformità ai requisiti di etichettatura stabiliti al capo X;

d) la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

2. Lo Stato membro relatore redige una relazione di valutazione. La valutazione degli aspetti di cui al paragrafo 1 costituisce la parte I della relazione di valutazione.

3. La relazione di valutazione include una delle seguenti conclusioni in merito agli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione:

a) la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento;

b) la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento, ma è subordinata alla conformità a determinate condizioni specificate in tale conclusione;

c) la conduzione della sperimentazione non è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento.

4. Lo Stato membro relatore presenta la parte I della relazione di valutazione, compresa la conclusione, sia allo sponsor che agli altri Stati membri interessati entro i seguenti termini:

a) entro 10 giorni dalla data di convalida per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento;

b) entro 25 giorni dalla data di convalida per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento;

c) entro 30 giorni dalla data di convalida per qualsiasi sperimentazione clinica che prevede l'uso di un medicinale in fase di sperimentazione per terapie avanzate.

Ai fini del presente capo, per data di valutazione si intende la data di presentazione della relazione di valutazione allo sponsor e agli altri Stati membri interessati.

5. Entro la data di valutazione, qualsiasi Stato membro interessato può presentare allo Stato membro relatore eventuali osservazioni relative alla domanda di

autorizzazione. Lo Stato membro relatore tiene debitamente conto di tali osservazioni.

6. Nel periodo compreso tra la data di convalida e la data di valutazione, lo Stato membro relatore può in via esclusiva chiedere chiarimenti aggiuntivi allo sponsor, alla luce delle osservazioni di cui al paragrafo 5.

Al fine di ottenere tali chiarimenti aggiuntivi, lo Stato membro relatore può sospendere il termine di cui al paragrafo 4 fino a un massimo di 10 giorni per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento e di 20 giorni per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per presentare la parte I della relazione di valutazione è inferiore a tre giorni nel caso delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento e inferiore a cinque giorni per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento, il termine è prorogato rispettivamente a tre e cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore in conformità al secondo comma, la domanda si considera ritirata.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

7. Lo sponsor può, di propria iniziativa, variare il contenuto della domanda solo nel periodo che intercorre tra la data di convalida e la data di valutazione e solo per motivi debitamente giustificati. In tal caso, lo Stato membro relatore può, in base all'entità della modifica al contenuto della domanda, sospendere il termine di cui al paragrafo 4 fino a un massimo di 60 giorni.

Articolo 7
Relazione di valutazione – aspetti compresi nella parte II

1. Ciascuno Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, la domanda di autorizzazione per quanto riguarda:

a) la conformità ai requisiti in materia di consenso informato stabiliti al capo V;

b) la conformità delle modalità di retribuzione o indennità degli sperimentatori e dei soggetti ai requisiti stabiliti al capo V;

c) la conformità delle modalità di arruolamento dei soggetti ai requisiti stabiliti al capo V;

d) la conformità alla direttiva 95/46/CE;

e) la conformità all'articolo 46;

f) la conformità all'articolo 47;

g) la conformità all'articolo 72;

h) la conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

La valutazione degli aspetti di cui al primo comma costituisce la parte II della relazione di valutazione.

2. Ciascuno Stato membro interessato completa la propria valutazione entro dieci giorni dalla data di convalida. Esclusivamente entro tale termine esso può chiedere allo sponsor, per motivi debitamente giustificati, chiarimenti aggiuntivi in relazione agli aspetti di cui al paragrafo 1.

3. Al fine di ottenere chiarimenti aggiuntivi dallo sponsor, lo Stato membro interessato può sospendere il termine di cui al paragrafo 2 fino ad un massimo di dieci giorni.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per completare la valutazione di cui al paragrafo 1 è inferiore a cinque giorni, il termine è prorogato a cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine stabilito dallo Stato membro in conformità al primo comma, la domanda si considera ritirata. Il ritiro della domanda riguarda esclusivamente lo Stato membro interessato.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

Articolo 8
Decisione sulla sperimentazione clinica

1. Ciascuno Stato membro interessato notifica allo sponsor mediante il portale UE se la sperimentazione clinica è autorizzata, se essa è autorizzata, ma subordinata a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

La notifica è effettuata mediante un'unica decisione entro dieci giorni dalla data di valutazione o, se successivo, dall'ultimo giorno della valutazione di cui all'articolo 7.

2. Se secondo la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione dello Stato membro relatore la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni, la conclusione dello Stato membro interessato è identica a quella dello Stato membro relatore.

Fatto salvo il primo comma, uno Stato membro interessato può non concordare con la conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

a) notevoli disparità nella normale pratica clinica tra lo Stato membro interessato e lo Stato membro relatore, a causa delle quali un soggetto riceverebbe un trattamento inferiore rispetto alla normale pratica clinica;

b) violazione delle legislazioni nazionali di cui all'articolo 86.

Se lo Stato membro interessato non concorda con la conclusione in base al secondo comma, lettera a), esso comunica il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata con argomentazioni scientifiche e socioeconomiche, nonché allegando una sintesi delle stesse, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e allo sponsor.

3. Se, per quanto riguarda la parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni, lo Stato membro interessato include nella propria decisione la sua conclusione in merito alla parte II della relazione di valutazione.

4. Se lo Stato membro interessato non notifica allo sponsor la propria decisione entro i termini di cui al paragrafo 1, si considera che la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione corrisponde alla decisione dello Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

5. Gli Stati membri interessati non chiedono chiarimenti aggiuntivi allo sponsor dopo la data di valutazione.

6. Ai fini del presente capo, per data di notifica si intende la data di notifica della decisione di cui al paragrafo I allo sponsor. Se non viene data notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 1, la data di notifica equivale all'ultimo giorno del periodo previsto al paragrafo 1.

Articolo 9
Persone incaricate di verificare la domanda

1. Gli Stati membri garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dallo sponsor, dall'istituzione cui fa capo il sito di sperimentazione e dagli sperimentatori coinvolti, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento.

2. Gli Stati membri garantiscono che la valutazione sia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone che posseggono collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie.

3. Nella valutazione si tiene conto dell'opinione di almeno una persona il cui principale settore di interesse non sia scientifico. Si tiene conto del parere di almeno un paziente.

Articolo 10
Considerazioni specifiche per le popolazioni vulnerabili

1. Se i soggetti sono minori, la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica viene effettuata mediante considerazioni specifiche, sulla base delle conoscenze nel campo della pediatria o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico.

2. Se i soggetti sono incapaci, la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica viene effettuata mediante considerazioni specifiche, sulla

base delle conoscenze nel campo della malattia in questione e della popolazione di pazienti interessata o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia in questione e della popolazione di pazienti interessata.

3. Nelle domande di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche di cui all'articolo 32, le circostanze della conduzione della sperimentazione clinica sono esaminate sulla base di considerazioni specifiche.

Articolo 11
Presentazione e valutazione di domande limitate agli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione

Su richiesta dello sponsor, la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, la relativa valutazione e la decisione si limitano agli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione.

Dopo la notifica della decisione sugli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, lo sponsor può presentare una domanda di autorizzazione limitata agli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione. In questo caso, tale domanda è valutata in conformità all'articolo 7 e lo Stato membro interessato notifica la propria decisione in merito alla parte II della relazione di valutazione in conformità all'articolo 8.

Articolo 12
Ritiro

Lo sponsor può ritirare la domanda di autorizzazione in qualsiasi momento entro la data di valutazione. In tal caso la domanda può essere ritirata esclusivamente per tutti gli Stati membri interessati.

Articolo 13
Nuova presentazione di una domanda di autorizzazione

Il presente capo non pregiudica, dopo il rifiuto di un'autorizzazione o dopo il ritiro di una domanda di autorizzazione, la possibilità per lo sponsor di presentare una domanda di autorizzazione a qualsiasi Stato membro interessato in cui intende condurre la sperimentazione clinica. Tale domanda è considerata una nuova domanda di autorizzazione a un'altra sperimentazione clinica.

Articolo 14
Aggiunta di uno Stato membro interessato in un momento successivo

1. Se lo sponsor desidera estendere una sperimentazione clinica autorizzata a un altro Stato membro (di seguito "Stato membro interessato aggiuntivo"), lo sponsor presenta un fascicolo di domanda a tale Stato membro mediante il portale UE.

   La domanda può essere presentata esclusivamente dopo la data di notifica della decisione di autorizzazione iniziale.

2. Lo Stato membro relatore per la domanda di cui al paragrafo 1 è lo Stato membro relatore per la procedura di autorizzazione iniziale.

3. Lo Stato membro interessato aggiuntivo notifica allo sponsor mediante il portale UE con un'unica decisione se la sperimentazione clinica è autorizzata, se essa è autorizzata, ma subordinata a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata, entro i seguenti termini:

   a) 25 giorni dalla data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1 per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento;

   b) 35 giorni dalla data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1 per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento;

   c) 40 giorni dalla data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1 per qualsiasi sperimentazione clinica che prevede l'uso di un medicinale in fase di sperimentazione per terapia avanzata.

4. Se secondo la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione dello Stato membro relatore la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni, la conclusione dello Stato membro interessato aggiuntivo è identica a quella dello Stato membro relatore.

   Fatto salvo il primo comma, uno Stato membro interessato aggiuntivo può non concordare con la conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

   a) notevoli disparità nella normale pratica clinica tra lo Stato membro interessato e lo Stato membro relatore, a causa delle quali un soggetto riceverebbe un trattamento inferiore rispetto alla normale pratica clinica;

   b) violazione delle legislazioni nazionali di cui all'articolo 86.

   Se lo Stato membro interessato aggiuntivo non concorda con la conclusione in base al secondo comma, lettera a), esso comunica il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata con argomentazioni scientifiche e socioeconomiche, nonché allegando una sintesi delle stesse, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e allo sponsor.

5. Nel periodo compreso tra la data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1 e la scadenza del relativo termine di cui al paragrafo 3, lo Stato membro interessato aggiuntivo può trasmettere allo Stato membro relatore eventuali osservazioni relative alla domanda.

6. Nel periodo tra la data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1 e la scadenza del relativo termine di cui al paragrafo 3, lo Stato membro relatore può in via esclusiva chiedere chiarimenti aggiuntivi allo sponsor in merito alla parte I della relazione di valutazione, tenendo conto delle osservazioni di cui al paragrafo 5.

   Al fine di ottenere tali chiarimenti aggiuntivi, lo Stato membro relatore può sospendere il relativo termine di cui al paragrafo 3 fino a un massimo di 10 giorni per

le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento e di 20 giorni per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per notificare la decisione di cui al paragrafo 4 è inferiore a tre giorni nel caso delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento e inferiore a cinque giorni per le sperimentazioni cliniche diverse da quelle a basso livello di intervento, il termine è prorogato rispettivamente a tre e cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore in conformità al secondo comma, la domanda si considera ritirata.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

7. Lo Stato membro interessato aggiuntivo valuta, in relazione al proprio territorio, gli aspetti concernenti la parte II della relazione di valutazione entro dieci giorni dalla data di presentazione della domanda di cui al paragrafo 1. Entro lo stesso termine esso può chiedere allo sponsor, per motivi debitamente giustificati, chiarimenti aggiuntivi concernenti aspetti della parte II della relazione di valutazione per quanto riguarda il proprio territorio.

8. Al fine di ottenere i chiarimenti aggiuntivi, lo Stato membro interessato aggiuntivo può sospendere il termine di cui al paragrafo 7 fino ad un massimo di dieci giorni. Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per completare la valutazione degli aspetti concernenti la parte II della relazione di valutazione è inferiore a cinque giorni, il termine è prorogato a cinque giorni.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

9. Se, per quanto riguarda la parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni, lo Stato membro interessato aggiuntivo include nella propria decisione la sua conclusione in merito alla parte II della relazione di valutazione.

10. Se lo Stato membro interessato aggiuntivo non notifica allo sponsor la propria decisione entro il relativo termine di cui al paragrafo 3, si considera che la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione corrisponde alla decisione dello Stato membro interessato aggiuntivo in merito alla domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

11. Uno sponsor non può presentare una domanda in conformità al presente articolo qualora sia pendente una procedura di cui al capo III relativa a tale sperimentazione clinica.

Capo III
Procedura di autorizzazione a una modifica sostanziale di una sperimentazione clinica

Articolo 15
Principi generali

È possibile apportare una modifica sostanziale esclusivamente previa approvazione in conformità alla procedura stabilita nel presente capo.

Articolo 16
Presentazione di una domanda

Per ottenere un'autorizzazione lo sponsor presenta un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati mediante il portale UE.

Articolo 17
Convalida di una domanda di autorizzazione a una modifica sostanziale di un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione

1. Lo Stato membro relatore per l'autorizzazione di una modifica sostanziale è lo Stato membro relatore per la procedura di autorizzazione iniziale.

2. Entro quattro giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda lo Stato membro relatore comunica allo sponsor, mediante il portale UE:

   a) se la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione;

   b) se la domanda è completa in conformità all'allegato II;

   c) se la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento e se essa rimarrà una sperimentazione clinica a basso livello di intervento successivamente alla modifica sostanziale.

3. Se lo Stato membro relatore non dà notifica allo sponsor entro il termine di cui al paragrafo 2, si considera che la modifica sostanziale di cui alla domanda riguarda un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione, che la domanda è completa e, se la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, che essa rimarrà tale successivamente alla modifica sostanziale.

4. Se lo Stato membro relatore riscontra che la domanda non riguarda un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione, che la domanda non è completa o che la sperimentazione clinica non rimarrà una sperimentazione clinica a basso livello di intervento successivamente alla modifica sostanziale, contrariamente a quanto dichiarato dallo sponsor, ne informa lo sponsor mediante il portale UE e

stabilisce un termine massimo di sei giorni entro cui lo sponsor può presentare osservazioni o completare la domanda mediante il portale UE.

Se lo sponsor non presenta osservazioni o non completa la domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione si considera ritirata.

Se lo Stato membro relatore non dà notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 2, lettere da a) a c), entro tre giorni a decorrere dalla ricezione delle osservazioni o della domanda completa, si considera che la domanda è completa e, se la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento, che essa rimarrà tale successivamente alla modifica sostanziale.

5. Ai fini degli articoli 18, 19 e 22, per data di notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 2 si intende la data di convalida della domanda. Se non viene data notifica allo sponsor, la data di convalida equivale all'ultimo giorno dei termini di cui ai paragrafi 2 e 4.

Articolo 18
Valutazione di una modifica sostanziale di un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione

1. Lo Stato membro relatore valuta la domanda e redige una relazione di valutazione.

2. La relazione di valutazione include una delle seguenti conclusioni in merito agli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione:

   a) la modifica sostanziale è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento;

   b) la modifica sostanziale è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento, ma è subordinata alla conformità a determinate condizioni specificate in tale conclusione;

   c) la modifica sostanziale non è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento.

3. Lo Stato membro relatore presenta la parte I della relazione di valutazione, compresa la conclusione, sia allo sponsor che agli altri Stati membri interessati entro 15 giorni dalla data di convalida.

   Ai fini del presente articolo, nonché degli articoli 19 e 23, per data di valutazione si intende la data di presentazione della relazione di valutazione allo sponsor e agli altri Stati membri interessati.

4. Entro la data di valutazione, qualsiasi Stato membro interessato può presentare allo Stato membro relatore eventuali osservazioni relative alla domanda. Lo Stato membro relatore tiene debitamente conto di tali osservazioni.

5. Nel periodo compreso tra la data di convalida e la data di valutazione, lo Stato membro relatore può in via esclusiva chiedere chiarimenti aggiuntivi allo sponsor, alla luce delle osservazioni di cui al paragrafo 4.

Al fine di ottenere tali chiarimenti aggiuntivi, lo Stato membro relatore può sospendere il termine di cui al paragrafo 4 fino ad un massimo di 10 giorni.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per presentare la parte I della relazione di valutazione è inferiore a cinque giorni, il termine è prorogato a cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore in conformità al secondo comma, la domanda si considera ritirata.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

6. Lo sponsor può, di propria iniziativa, variare il contenuto della domanda solo nel periodo che intercorre tra la data di convalida e la data di valutazione e solo per motivi debitamente giustificati. In tal caso, lo Stato membro relatore può, in base all'entità della modifica al contenuto della domanda, sospendere il termine di cui al paragrafo 3 fino a un massimo di 60 giorni.

Articolo 19
Decisione relativa alla modifica sostanziale di un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione

1. Ciascuno Stato membro interessato notifica allo sponsor mediante il portale UE se la modifica sostanziale è autorizzata, se essa è autorizzata, ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

   La notifica avviene mediante un'unica decisione entro dieci giorni dalla data di valutazione.

2. Se in base alla conclusione dello Stato membro relatore la modifica sostanziale è accettabile o accettabile a determinate condizioni, la conclusione dello Stato membro interessato è identica a quella dello Stato membro relatore.

   Fatto salvo il primo comma, uno Stato membro interessato può non concordare con tale conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

   a) notevoli disparità nella normale pratica clinica tra lo Stato membro interessato e lo Stato membro relatore, a causa delle quali un soggetto riceverebbe un trattamento inferiore rispetto alla normale pratica clinica;

   b) violazione delle legislazioni nazionali di cui all'articolo 86.

   Se lo Stato membro interessato non concorda con la conclusione in base al secondo comma, lettera a), esso comunica il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata con argomentazioni scientifiche e socioeconomiche, nonché allegando una sintesi delle stesse, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e allo sponsor.

3. Se lo Stato membro interessato non notifica allo sponsor la propria decisione entro il termine di cui al paragrafo 1, si considera che la conclusione sulla relazione di valutazione corrisponde alla decisione dello Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla modifica sostanziale.

Articolo 20

Convalida, valutazione e decisione in merito a una modifica sostanziale di un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione

1. Entro quattro giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda, lo Stato membro interessato comunica allo sponsor, mediante il portale UE:

   a) se la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione; nonché

   b) se la domanda è completa in conformità all'allegato II.

2. Se lo Stato membro interessato non dà notifica allo sponsor entro il termine di cui al paragrafo 1, si considera che la modifica sostanziale di cui alla domanda riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione e che la domanda è completa.

3. Se lo Stato membro interessato riscontra che la modifica sostanziale non riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione o che la domanda non è completa, ne informa lo sponsor mediante il portale UE e stabilisce un termine massimo di sei giorni entro cui lo sponsor può presentare osservazioni o completare la domanda mediante il portale UE.

   Se lo sponsor non presenta osservazioni o non completa la domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione si considera ritirata.

   Se lo Stato membro interessato non dà notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 1, lettere a) e b), entro tre giorni dalla ricezione delle osservazioni o della domanda completa, si considera che la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione e che la domanda è completa.

4. Ai fini del presente articolo, per data di notifica allo sponsor in conformità al paragrafo 1 si intende la data di convalida della domanda. Se non viene data notifica allo sponsor, la data di convalida equivale all'ultimo giorno dei termini di cui ai paragrafi 1 e 3.

5. Lo Stato membro interessato valuta la domanda e notifica allo sponsor mediante il portale UE se la modifica sostanziale è autorizzata, se essa è autorizzata, ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

   La notifica avviene mediante un'unica decisione entro dieci giorni dalla data di convalida.

6. Durante il termine di cui al paragrafo 5, secondo comma, lo Stato membro interessato può chiedere allo sponsor, per motivi debitamente giustificati, chiarimenti

aggiuntivi concernenti la modifica sostanziale per quanto riguarda il proprio territorio.

Al fine di ottenere i chiarimenti aggiuntivi, lo Stato membro interessato può sospendere il termine di cui al paragrafo 5, secondo comma, fino ad un massimo di dieci giorni.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per notificare la decisione di cui al paragrafo 5, secondo comma, è inferiore a cinque giorni, il termine è prorogato a cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine stabilito dallo Stato membro in conformità al primo e al secondo comma, la domanda si considera ritirata.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

7. Se lo Stato membro non notifica allo sponsor la propria decisione entro i termini stabiliti ai paragrafi 5 e 6, la modifica sostanziale si considera autorizzata.

Articolo 21

Modifica sostanziale di aspetti compresi nelle parti I e II della relazione di valutazione

1. Se una modifica sostanziale riguarda aspetti compresi nelle parti I e II della relazione di valutazione, la domanda di autorizzazione a tale modifica sostanziale è convalidata in conformità all'articolo 17.

2. Gli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione sono valutati in conformità all'articolo 18 e gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione sono valutati in conformità all'articolo 22.

Articolo 22

Valutazione di una modifica sostanziale di aspetti compresi nelle parti I e II della relazione di valutazione - Valutazione degli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione

1. Ciascuno Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, gli aspetti della modifica sostanziale compresi nella parte II della relazione di valutazione entro dieci giorni dalla data di convalida.

2. Durante il termine di cui al paragrafo 1, lo Stato membro interessato può chiedere allo sponsor, per motivi debitamente giustificati, chiarimenti aggiuntivi concernenti la modifica sostanziale per quanto riguarda il proprio territorio.

3. Al fine di ottenere chiarimenti aggiuntivi dallo sponsor, lo Stato membro interessato può sospendere il termine di cui al paragrafo 1 fino ad un massimo di dieci giorni.

Se, alla ricezione dei chiarimenti aggiuntivi, il tempo rimanente per la valutazione di cui al paragrafo 1 è inferiore a cinque giorni, il termine è prorogato a cinque giorni.

Se lo sponsor non fornisce chiarimenti aggiuntivi entro il termine di cui al primo e al secondo comma, la domanda si considera ritirata.

La richiesta di chiarimenti aggiuntivi e i chiarimenti stessi sono presentati mediante il portale UE.

Articolo 23
Decisione in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nelle parti I e II della relazione di valutazione

1. Ciascuno Stato membro interessato notifica allo sponsor mediante il portale UE se la modifica sostanziale è autorizzata, se essa è autorizzata, ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

   La notifica è effettuata mediante un'unica decisione entro dieci giorni dalla data di valutazione o, se successivo, entro l'ultimo giorno della valutazione di cui all'articolo 22.

2. Se in base alla conclusione dello Stato membro relatore la modifica sostanziale compresa nella parte I della relazione di valutazione è accettabile o accettabile a determinate condizioni, la conclusione dello Stato membro interessato è identica a quella dello Stato membro relatore.

   Fatto salvo il primo comma, uno Stato membro interessato può non concordare con la conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

   a) notevoli disparità nella normale pratica clinica tra lo Stato membro interessato e lo Stato membro relatore, a causa delle quali un soggetto riceverebbe un trattamento inferiore rispetto alla normale pratica clinica;

   b) violazione delle legislazioni nazionali di cui all'articolo 86.

   Se lo Stato membro interessato non concorda con la conclusione in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione in base al secondo comma, lettera a), esso comunica il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata con argomentazioni scientifiche e socioeconomiche, nonché una sintesi delle stesse, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e allo sponsor.

3. Se, per quanto riguarda la modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, la modifica sostanziale è accettabile o accettabile a determinate condizioni, lo Stato membro interessato include nella propria decisione la sua conclusione in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione.

4. Se lo Stato membro interessato non notifica allo sponsor la propria decisione entro i termini di cui al paragrafo 1, si considera che la conclusione in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione corrisponde alla decisione dello Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla modifica sostanziale.

Articolo 24
Persone incaricate di valutare la domanda

Alle valutazioni previste nel presente capo si applica l'articolo 9.

Capo IV
Fascicolo di domanda

Articolo 25
Dati presentati nel fascicolo di domanda

1. Il fascicolo di domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica contiene tutta la documentazione e tutte le informazioni necessarie alla convalida e alla valutazione di cui al capo II e relative a:

   a) la conduzione della sperimentazione, compreso il contesto scientifico e le disposizioni adottate;

   b) sponsor, sperimentatori, potenziali soggetti, soggetti e siti di sperimentazione;

   c) medicinali in fase di sperimentazione e, se del caso, medicinali ausiliari, in particolare proprietà, etichettatura, fabbricazione e controllo;

   d) misure per la protezione dei soggetti.

   L'elenco della documentazione e delle informazioni richieste è stabilito all'allegato I.

2. Il fascicolo di domanda di autorizzazione a una modifica sostanziale contiene tutta la documentazione e tutte le informazioni seguenti necessarie alla convalida e alla valutazione di cui al capo III:

   a) un riferimento alla sperimentazione clinica o alle sperimentazioni cliniche cui si applica la modifica sostanziale;

   b) una descrizione chiara della modifica sostanziale;

   c) una presentazione dei dati e delle informazioni aggiuntive a sostegno della modifica sostanziale, se del caso;

   d) una descrizione chiara delle ripercussioni della modifica sostanziale per quanto riguarda i diritti del soggetto e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

   L'elenco della documentazione e delle informazioni richieste è indicato all'allegato II.

3. I dati non clinici presentati in un fascicolo di domanda si basano su studi conformi alla legislazione dell'Unione in materia di principi della buona pratica di laboratorio, applicabile al momento dell'effettuazione di tali studi, o a standard equivalenti.

4. Se nel fascicolo di domanda si fa riferimento a dati ottenuti in una sperimentazione clinica, tale sperimentazione clinica è stata condotta in conformità al presente regolamento.

5. Se la sperimentazione clinica è stata condotta al di fuori dell'Unione, essa è conforme a principi equivalenti a quelli stabiliti dal presente regolamento in materia di diritti dei soggetti e di sicurezza e solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

6. I dati ottenuti da sperimentazioni cliniche presentati in un fascicolo di domanda si basano su sperimentazioni cliniche inserite prima del loro avvio in un registro pubblico che rappresenta un registro primario della piattaforma internazionale dei registri delle sperimentazioni cliniche (*International Clinical Trials Registry Platform*) dell'Organizzazione mondiale della sanità.

7. I dati presentati in un fascicolo di domanda non conformi ai paragrafi da 3 a 6 non sono presi in considerazione nella valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale.

Articolo 26
Requisiti linguistici

La lingua del fascicolo di domanda, o di parti dello stesso, è stabilita dallo Stato membro interessato.

Gli Stati membri, nell'applicare il primo comma, esaminano la possibilità di accettare, nella documentazione non destinata ai soggetti, una lingua di comune comprensione nel campo medico.

Articolo 27
Aggiornamento mediante atti delegati

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati a norma dell'articolo 85 per modificare gli allegati I e II allo scopo di adeguarli al progresso tecnico o di tener conto degli sviluppi normativi internazionali.

Capo V
Protezione dei soggetti e consenso informato

Articolo 28
Disposizioni generali

1. La conduzione di una sperimentazione clinica è consentita esclusivamente se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

   a) i benefici previsti, terapeutici e per la sanità pubblica, giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili;

   b) la conformità alla lettera a) è costantemente rispettata;

c) il soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di dare il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale ha dato il proprio consenso informato;

d) il soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di dare il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale ha avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore o con un membro del gruppo di sperimentazione, di comprendere gli obiettivi della sperimentazione clinica stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà condotta, ed è inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun conseguente pregiudizio;

e) sono rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, il diritto alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano in conformità alla direttiva 95/46/CE.

2. I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti prevalgono sugli interessi della scienza e della società.

3. Qualsiasi soggetto può ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun conseguente pregiudizio, revocando il proprio consenso informato. La revoca del consenso non pregiudica le attività svolte sulla base del consenso prima della sua revoca.

Articolo 29
Consenso informato

1. Il consenso informato è scritto, datato e firmato e dato liberamente dal soggetto o dal suo rappresentante legale, dopo essere stato debitamente informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Esso è debitamente documentato. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale dare un consenso orale alla presenza di almeno un testimone imparziale. Il soggetto o il suo rappresentante legale riceve una copia del documento con il quale è stato dato il consenso informato.

2. Le informazioni scritte fornite al soggetto e/o al rappresentante legale al fine di ottenere il suo consenso informato sono concise, chiare, pertinenti e comprensibili ai non addetti ai lavori. Tali informazioni sono sia di carattere medico che giuridico. Esse informano il soggetto sul suo diritto di revocare il proprio consenso informato.

3. Ai soggetti viene indicato un referente in grado di dare loro ulteriori informazioni.

Articolo 30
Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

1. Nel caso di soggetti incapaci che non hanno dato, o non hanno rifiutato di dare, il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è possibile esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

a) è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale, il cui consenso rappresenta la volontà presunta del soggetto;

b) il soggetto incapace ha ricevuto sufficienti informazioni, commisurate alla sua capacità di comprensione, in merito alla sperimentazione, ai rischi e ai benefici;

c) lo sperimentatore tiene conto del desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;

d) per partecipare alla sperimentazione clinica non vengono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ad eccezione di un'indennità;

e) tale ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti da sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;

f) tale ricerca è direttamente associata a una condizione clinica suscettibile di mettere in pericolo la vita o debilitante da cui il soggetto è affetto;

g) la sperimentazione clinica è stata concepita 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, e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente e sono oggetto di continua verifica;

h) vi è motivo di ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al soggetto incapace un beneficio superiore ai rischi o non produca alcun rischio.

2. Il soggetto partecipa quanto più possibile alla procedura di acquisizione del consenso.

Articolo 31
Sperimentazioni cliniche su minori

1. La conduzione di una sperimentazione clinica su minori è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

a) è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale, il cui consenso rappresenta la volontà presunta del minore;

b) il minore ha ricevuto da professionisti qualificati o esperti nel trattare con minori tutte le informazioni pertinenti, in una forma adeguata alla sua età e maturità, in merito alla sperimentazione, ai rischi e ai benefici;

c) il desiderio esplicito di un minore, in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o

di ritirarsi in qualsiasi momento dalla medesima è preso in debita considerazione dallo sperimentatore secondo l'età e la maturità del minore;

d) per partecipare alla sperimentazione clinica non vengono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ad eccezione di un'indennità;

e) tale ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti da sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;

f) tale ricerca è direttamente associata ad una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da poter essere effettuata solo su minori;

g) la sperimentazione clinica è stata concepita 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, e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente e sono oggetto di continua verifica;

h) il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti.

2. Il minore partecipa alla procedura di acquisizione del consenso in una forma adeguata alla sua età e maturità.

Articolo 32
Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere c) e d), all'articolo 30, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato alla continuazione della sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa e fornire le informazioni relative alla sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

a) non è possibile ottenere il consenso informato preventivo dal soggetto, né fornire informazioni preventive al soggetto a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave,

b) non è disponibile un rappresentante legale;

c) il soggetto non ha precedentemente sollevato obiezioni note allo sperimentatore;

d) la ricerca è direttamente associata a una condizione clinica che impedisce di ottenere il consenso informato preventivo e di fornire informazioni preventive;

e) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto.

2. Il consenso informato di cui al paragrafo 1 è acquisito, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:

a) per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al soggetto;

b) per quanto riguarda gli altri soggetti, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale o dal soggetto (a seconda dell'opzione più rapida) e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al rappresentante legale o al soggetto (a seconda dell'opzione più rapida).

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è prestato dal rappresentante legale, il consenso informato alla continuazione della sperimentazione viene acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di dare il proprio consenso informato.

Capo VI
Avvio, conclusione, sospensione, sospensione provvisoria, conclusione anticipata di una sperimentazione clinica

Articolo 33
Notifica dell'avvio della sperimentazione clinica e della conclusione dell'arruolamento dei soggetti

1. Lo sponsor notifica a ciascuno Stato membro interessato l'avvio di una sperimentazione clinica associata a tale Stato membro mediante il portale UE.

   La notifica viene effettuata entro 15 giorni dall'avvio della sperimentazione clinica associata a tale Stato membro.

2. Lo sponsor notifica a ciascuno Stato membro interessato la conclusione dell'arruolamento dei soggetti per una sperimentazione clinica in tale Stato membro mediante il portale UE.

   La notifica viene effettuata entro 15 giorni dalla conclusione dell'arruolamento dei soggetti. Qualora venisse riavviato l'arruolamento, si applica il paragrafo 1.

Articolo 34
Conclusione della sperimentazione clinica, conclusione anticipata della sperimentazione clinica

1. Lo sponsor notifica a ciascuno Stato membro interessato la conclusione di una sperimentazione clinica associata a tale Stato membro mediante il portale UE.

   La notifica viene effettuata entro 15 giorni dalla conclusione della sperimentazione clinica associata a tale Stato membro.

2. Lo sponsor notifica a ciascuno Stato membro interessato la conclusione della sperimentazione clinica mediante il portale UE.

La notifica viene effettuata entro 15 giorni dalla conclusione della sperimentazione clinica.

3. Entro un anno dalla conclusione di una sperimentazione clinica, lo sponsor trasmette una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica alla banca dati UE.

Tuttavia, se per motivi scientifici non è possibile trasmettere una sintesi dei risultati entro un anno, la sintesi dei risultati viene presentata non appena disponibile. In tal caso, il protocollo specifica quando saranno trasmessi i risultati, fornendo spiegazioni in proposito.

4. Ai fini del presente regolamento, se una sperimentazione clinica sospesa o provvisoriamente sospesa non è riavviata, la data in cui lo sponsor decide di non riavviare la sperimentazione clinica è considerata la data di conclusione della sperimentazione clinica. In caso di conclusione anticipata, la data della conclusione anticipata è considerata la data di conclusione della sperimentazione clinica.

5. Fatto salvo il paragrafo 3, se la sperimentazione clinica prevede una data di completamento primario precedente alla conclusione della sperimentazione clinica, e i relativi risultati della sperimentazione clinica sono disponibili, una sintesi di tali risultati è trasmessa alla banca dati UE entro un anno dalla data di completamento primario.

Articolo 35
Sospensione provvisoria o conclusione anticipata da parte dello sponsor per motivi collegati alla sicurezza dei soggetti

Ai fini del presente regolamento, la sospensione provvisoria o la conclusione anticipata di una sperimentazione clinica a causa di un mutamento del rapporto rischi/benefici e il riavvio successivo a tale sospensione provvisoria equivalgono a una modifica sostanziale di una sperimentazione clinica.

Capo VII
Comunicazioni in materia di sicurezza nel contesto di una sperimentazione clinica

Articolo 36
Banca dati elettronica per le comunicazioni in materia di sicurezza

L'Agenzia europea per i medicinali, istituita con il regolamento (CE) n. 726/2004 (di seguito l'"Agenzia") istituisce e mantiene una banca dati elettronica ai fini delle comunicazioni di cui agli articoli 38 e 39.

Articolo 37
Comunicazione allo sponsor di eventi avversi e di eventi avversi gravi da parte dello sperimentatore

1. Lo sperimentatore comunica allo sponsor gli eventi avversi o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della valutazione della sicurezza, in conformità ai requisiti di comunicazione ed entro i termini previsti nel protocollo.

2. Lo sperimentatore comunica immediatamente gli eventi avversi gravi allo sponsor, a meno che il protocollo, per determinati eventi avversi, non preveda alcun obbligo di comunicazione. Lo sperimentatore registra tutti gli eventi avversi gravi. Se del caso, lo sperimentatore trasmette allo sponsor una relazione di follow-up.

3. Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi comunicatigli dallo sperimentatore.

Articolo 38
Comunicazione all'Agenzia di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi da parte dello sponsor

1. Lo sponsor comunica tempestivamente per via elettronica alla banca dati elettronica di cui all'articolo 36 tutte le informazioni pertinenti in materia di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi dei medicinali in fase di sperimentazione purché tali sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi si siano verificati nel corso di una sperimentazione clinica condotta dallo sponsor o nel corso di una sperimentazione clinica associata allo sponsor.

2. Il termine per le comunicazioni è commisurato alla gravità dell'effetto collaterale. Se è necessario assicurare comunicazioni tempestive, lo sponsor può presentare una relazione iniziale incompleta, seguita da una relazione completa.

3. Se la scarsità di risorse non consente a uno sponsor di effettuare la comunicazione alla banca dati elettronica di cui all'articolo 36, esso può comunicare allo Stato membro dove si è verificato il sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso. Lo Stato membro comunica il sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso in conformità al paragrafo 1.

Articolo 39
Relazione annuale all'Agenzia da parte dello sponsor

1. Per quanto riguarda i medicinali in fase di sperimentazione non autorizzati diversi dal placebo, e i medicinali in fase di sperimentazione autorizzati che, secondo il protocollo, non sono utilizzati in conformità ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor trasmette annualmente all'Agenzia per via elettronica una relazione sulla sicurezza di ciascun medicinale in fase di autorizzazione utilizzato in una sperimentazione clinica di cui è lo sponsor.

2. L'obbligo di cui al paragrafo 1 decorre dalla prima autorizzazione di una sperimentazione clinica in conformità al presente regolamento. Esso ha termine alla

conclusione dell'ultima sperimentazione clinica condotta dallo sponsor utilizzando il medicinale in fase di sperimentazione.

Articolo 40
Valutazione da parte degli Stati membri

1. L'Agenzia trasmette agli Stati membri appropriati, per via elettronica, le informazioni comunicate in conformità agli articoli 38 e 39.

2. Gli Stati membri cooperano alla valutazione delle informazioni comunicate in conformità agli articoli 38 e 39.

Articolo 41
Relazione annuale al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dello sponsor

1. Per quanto riguarda i medicinali che, secondo il protocollo, sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor informa annualmente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i sospetti gravi effetti collaterali negativi.

2. L'obbligo di cui al paragrafo 1 decorre dalla prima autorizzazione di una sperimentazione clinica in conformità al presente regolamento. Esso ha termine alla conclusione della sperimentazione.

Articolo 42
Aspetti tecnici

Gli aspetti tecnici relativi alle comunicazioni in materia di sicurezza in conformità con gli articoli da 37 a 41 sono indicati all'allegato III. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 85 per modificare l'allegato III al fine di perseguire uno dei seguenti obiettivi:

– garantire ai soggetti un elevato livello di protezione;

– migliorare le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali;

– adeguare i requisiti tecnici al progresso tecnico;

– stabilire o modificare norme dettagliate sulla cooperazione alla valutazione delle informazioni comunicate in conformità agli articoli 38 e 39;

– tenere conto degli sviluppi normativi internazionali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche.

Articolo 43
Comunicazioni relative ai medicinali ausiliari

Le comunicazioni in materia di sicurezza relative ai medicinali ausiliari sono effettuate in conformità al capo 3 della direttiva 2001/83/CE.

Capo VIII
Conduzione della sperimentazione, vigilanza da parte dello sponsor, formazione ed esperienza, medicinali ausiliari

Articolo 44
Conformità al protocollo e alla buona pratica clinica

La sperimentazione clinica è condotta in conformità al protocollo.

Fatti salvi la legislazione dell'Unione e gli orientamenti specifici della Commissione, nel redigere il protocollo e nell'applicare il presente regolamento e il protocollo lo sponsor e lo sperimentatore tengono debitamente conto degli standard di qualità fissati dalle linee guida internazionali dettagliate di buona pratica clinica della conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH).

La Commissione rende accessibili al pubblico le linee guida internazionali dettagliate di buona pratica clinica di cui al secondo comma.

Articolo 45
Monitoraggio

Lo sponsor monitora adeguatamente la conduzione di una sperimentazione clinica. L'entità e la natura del monitoraggio sono determinate dallo sponsor sulla base di tutte le caratteristiche della sperimentazione clinica, comprese le seguenti:

a) il fatto che si tratti o no di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento;

b) l'obiettivo e la metodologia della sperimentazione clinica;

c) il grado di scostamento dell'intervento dalla normale pratica clinica.

Articolo 46
Idoneità degli individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione clinica

Lo sperimentatore è un medico in base alla definizione del diritto nazionale, o una persona la cui professione è riconosciuta dallo Stato membro interessato come abilitante al ruolo di sperimentatore, data la necessità di conoscenze scientifiche ed esperienza nel campo dell'assistenza dei pazienti.

Gli altri individui coinvolti nella conduzione di una sperimentazione clinica sono qualificate, in termini di istruzione, formazione ed esperienza, ad assolvere ai propri compiti.

Articolo 47
Idoneità dei siti di sperimentazione

Le strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica sono idonee alla sperimentazione clinica stessa.

Articolo 48
Rintracciabilità, conservazione, distruzione e restituzione dei medicinali

1. I medicinali in fase di sperimentazione sono rintracciabili, conservati, distrutti e restituiti in maniera appropriata e proporzionata al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, prendendo in considerazione se il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato e se la sperimentazione clinica consiste in una sperimentazione clinica a basso livello di intervento.

   Il primo comma si applica anche ai medicinali ausiliari non autorizzati.

2. Il fascicolo di domanda contiene le informazioni pertinenti in merito alla rintracciabilità, alla conservazione, alla distruzione e alla restituzione dei medicinali di cui al paragrafo 1.

Articolo 49
Comunicazione di gravi violazioni

1. Se lo sponsor è a conoscenza, con riferimento a una sperimentazione clinica di cui è sponsor, di una grave violazione del presente regolamento o della versione del protocollo applicabile al momento della violazione, esso notifica tale violazione agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, entro sette giorni da quando viene a conoscenza della violazione.

2. Ai fini del presente articolo, per "grave violazione" si intende una violazione suscettibile di ripercuotersi in misura significativa sulla sicurezza e sui diritti dei soggetti o sull'affidabilità e sulla solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Articolo 50
Altri obblighi in materia di comunicazione pertinente ai fini della sicurezza dei soggetti

1. Lo sponsor notifica tempestivamente agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, tutti gli eventi inattesi che incidono sul rapporto rischi/benefici della sponsorizzazione clinica, ma che non costituiscono sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi di cui all'articolo 38.

2. Lo sponsor trasmette agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, tutte le relazioni delle ispezioni effettuate dalle autorità di paesi terzi relative a una sperimentazione clinica da esso condotta.

Articolo 51
Misure urgenti in materia di sicurezza

1. Se un evento inatteso è suscettibile di incidere in maniera significativa sul rapporto rischio/beneficio, lo sponsor e lo sperimentatore prendono misure urgenti appropriate in materia di sicurezza per proteggere i soggetti.

2. Lo sponsor informa tempestivamente gli Stati membri interessati, mediante il portale UE, dell'evento e delle misure prese.

3. Il presente articolo non pregiudica i capi II e VII.

Articolo 52
Dossier per lo sperimentatore

1. Lo sponsor fornisce allo sperimentatore il dossier per lo sperimentatore.

2. Il dossier per lo sperimentatore contiene tutti i dati clinici e non clinici relativi ai medicinali in fase di sperimentazione associati alla sperimentazione clinica.

3. Il dossier per lo sperimentatore viene aggiornato se sono disponibili nuove informazioni in materia di sicurezza, e in ogni caso almeno una volta all'anno.

Articolo 53
Registrazione, elaborazione, trattamento e conservazione delle informazioni

1. Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica sono registrate, elaborate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso, tutelando al tempo stesso la riservatezza dei dati e i dati personali dei soggetti in conformità alla legislazione applicabile in materia di protezione dei dati personali.

2. Sono attuate idonee misure tecniche e organizzative per tutelare le informazioni e i dati personali trattati dall'accesso, dalla rivelazione, diffusione, modifica non autorizzati o illeciti, o dalla distruzione o perdita accidentale, in particolare quando il trattamento comporta la trasmissione attraverso una rete.

Articolo 54
Fascicolo permanente della sperimentazione clinica

Lo sponsor e lo sperimentatore conservano un fascicolo permanente della sperimentazione clinica.

Il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica consente di verificare la conduzione di una sperimentazione clinica, tenendo conto di tutte le caratteristiche della

stessa, con l'indicazione se si tratti o no di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento.

Il fascicolo permanente della sperimentazione clinica conservato dallo sperimentatore e quello conservato dallo sponsor possono essere diversi nel contenuto, se ciò è giustificato dalla diversa natura delle responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor.

Articolo 55
Archiviazione del fascicolo permanente della sperimentazione clinica

A meno che altre disposizioni dell'Unione prevedano un periodo di archiviazione maggiore, lo sponsor e lo sperimentatore conservano il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica per almeno cinque anni dalla conclusione della medesima. Tuttavia, le cartelle cliniche dei soggetti sono archiviate in conformità alla legislazione nazionale.

Il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica è archiviato in modo da poter essere facilmente accessibile alle autorità competenti qualora queste lo richiedano.

Qualsiasi trasferimento di proprietà del contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica è documentato. Il nuovo proprietario assume le responsabilità stabilite al presente articolo.

Lo sponsor designa, all'interno della propria organizzazione, le persone responsabili degli archivi. L'accesso agli archivi è riservato a tali persone.

I mezzi utilizzati per archiviare il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica sono tali da garantire che il contenuto rimanga completo e leggibile per tutto il periodo di cui al primo comma.

Qualsiasi modifica del contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica è rintracciabile.

Articolo 56
Medicinali ausiliari

1. Possono essere utilizzati in una sperimentazione clinica esclusivamente i medicinali ausiliari autorizzati.

2. Il paragrafo 1 non si applica se all'interno dell'Unione non è disponibile alcun medicinale ausiliario autorizzato o se lo sponsor non può essere ragionevolmente tenuto a utilizzare un medicinale ausiliario autorizzato. Nel protocollo viene inclusa una giustificazione specifica a tal fine.

Capo IX
Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione e di medicinali ausiliari

Articolo 57
Campo di applicazione

Fatto salvo l'articolo 1, questo capo si applica alla fabbricazione e all'importazione di medicinali in fase di sperimentazione e di medicinali ausiliari.

Articolo 58
Autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione

1. La fabbricazione e l'importazione di medicinali in fase di sperimentazione nell'Unione è soggetta al possesso di un'autorizzazione.

2. Per ottenere l'autorizzazione di cui al paragrafo 1, il richiedente soddisfa le seguenti condizioni :

   a) dispone, per la fabbricazione o l'importazione, di locali, attrezzatura tecnica e strutture di controllo idonei e sufficienti, conformi ai requisiti stabiliti dal presente regolamento;

   b) dispone in maniera permanente e continuativa dei servizi di una persona che possiede i requisiti stabiliti all'articolo 49, paragrafi 2 e 3, della direttiva 2001/83/CE (di seguito "persona qualificata").

3. Il richiedente specifica, nella richiesta di autorizzazione, i tipi e le forme farmaceutiche del medicinale in fase di autorizzazione fabbricato o importato, le operazioni di fabbricazione o importazione, se del caso il processo di fabbricazione, il sito presso cui saranno fabbricati i medicinali in fase di sperimentazione, nonché informazioni dettagliate riguardanti la persona qualificata.

4. All'autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione di cui al paragrafo 1 si applicano gli articoli da 42 a 46, lettera e), della direttiva 2001/83/CE.

5. Il paragrafo 1 non si applica a nessuna delle seguenti operazioni:

   a) rietichettatura, riconfezionamento o ricostituzione prima dell'uso o del confezionamento quando tali operazioni vengono effettuate in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a dette operazioni nello Stato membro e purché i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati a essere utilizzati esclusivamente da tali istituzioni;

   b) fabbricazione o importazione di radiofarmaci utilizzati come medicinali in fase di sperimentazione quando tali operazioni vengono effettuate in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a dette operazioni nello Stato membro interessato e purché i medicinali in fase di

sperimentazione siano destinati a essere utilizzati esclusivamente da tali istituzioni;

c) preparazione dei medicinali di cui all'articolo 3, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE.

6. Gli Stati membri stabiliscono requisiti idonei e proporzionali per le operazioni di cui al paragrafo 5 al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Gli Stati membri effettuano regolarmente ispezioni su tali operazioni.

Articolo 59
Responsabilità della persona qualificata

1. La persona qualificata garantisce che ciascun lotto di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati o importati nell'Unione sia conforme ai requisiti stabiliti all'articolo 60 e certifica che tali requisiti sono soddisfatti.

2. La certificazione di cui al paragrafo 1 è resa accessibile dallo sponsor su richiesta dello Stato membro interessato.

Articolo 60
Fabbricazione e importazione

1. I medicinali in fase di sperimentazione sono fabbricati adottando le prassi di fabbricazione che ne garantiscono la qualità, al fine di tutelare la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati clinici ottenuti dalla sperimentazione clinica (di seguito "buone prassi di fabbricazione"). Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 85 per specificare i requisiti dettagliati delle buone prassi di fabbricazione volte a garantire la qualità dei medicinali in fase di sperimentazione, tenendo conto della sicurezza dei soggetti o dell'affidabilità e solidità dei dati, del progresso tecnico e degli sviluppi normativi internazionali.

2. Il paragrafo 1 non si applica alle operazioni di cui all'articolo 58, paragrafo 5.

3. I medicinali in fase di sperimentazione importati nell'Unione sono fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle stabilite in base al presente regolamento.

Articolo 61
Modifica dei medicinali in fase di sperimentazione autorizzati

Gli articoli 58, 59 e 60 si applicano ai medicinali in fase di sperimentazione autorizzati esclusivamente per quanto riguarda eventuali modifiche di tali medicinali non oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

Articolo 62
Fabbricazione di medicinali ausiliari

Se il medicinale ausiliario non è autorizzato e se un medicinale ausiliario autorizzato è modificato e tale modifica non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio, esso è fabbricato applicando le norme necessarie a garantirne la qualità adeguata.

Capo X
Etichettatura

Articolo 63
Medicinali in fase di sperimentazione non autorizzati e medicinali ausiliari non autorizzati

1. Le seguenti informazioni figurano sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario dei medicinali in fase di sperimentazione non autorizzati e dei medicinali ausiliari non autorizzati:

   a) informazioni per identificare il o i referenti coinvolti nella sperimentazione clinica;

   b) informazioni per identificare la sperimentazione clinica;

   c) informazioni per identificare il medicinale;

   d) informazioni relative all'uso del medicinale.

2. Le informazioni riportate sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario garantiscono la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo inoltre conto della progettazione della sperimentazione, del fatto che i prodotti siano medicinali in fase di sperimentazione o medicinali ausiliari e di eventuali caratteristiche specifiche di tali prodotti.

   L'allegato IV riporta l'elenco delle informazioni che figurano sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario.

Articolo 64
Medicinali in fase di sperimentazione autorizzati e medicinali ausiliari autorizzati

1. I medicinali in fase di sperimentazione autorizzati e i medicinali ausiliari autorizzati sono etichettati

   a) conformemente all'articolo 63, paragrafo 1; oppure

   b) conformemente al titolo V della direttiva 2001/83/CE.

2. Fatto salvo il paragrafo 1, lettera b), se le circostanze specifiche di una sperimentazione clinica lo richiedono per garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario dei medicinali in fase di

sperimentazione autorizzati figurano dettagli aggiuntivi relativi all'identificazione della sperimentazione e del referente. L'allegato IV riporta l'elenco delle informazioni che figurano sull'imballaggio esterno e sul confezionamento primario.

Articolo 65
Radiofarmaci utilizzati come medicinali in fase di sperimentazione per una diagnosi clinica

Gli articoli 63 e 64 non si applicano ai radiofarmaci utilizzati come medicinali in fase di sperimentazione per una diagnosi clinica.

I medicinali di cui al primo comma sono etichettati adeguatamente per garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Articolo 66
Lingua

La lingua delle informazioni sull'etichetta è stabilita dallo Stato membro interessato. Il medicinale può essere etichettato in diverse lingue.

Articolo 67
Atti delegati

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 85 per modificare l'allegato IV al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti in una sperimentazione clinica o per tener conto del progresso tecnico.

Capo XI
Sponsor e sperimentatore

Articolo 68
Sponsor

Una sperimentazione clinica può avere uno o più sponsor.

Qualsiasi sponsor può delegare la totalità o una parte dei suoi compiti a una persona fisica, a una società, a un'istituzione o a un organismo. Tale delega non pregiudica la responsabilità dello sponsor.

Lo sperimentatore e lo sponsor possono essere la stessa persona.

Articolo 69
Cosponsorizzazione

1. Se una sperimentazione clinica ha più di uno sponsor, tutti gli sponsor sono soggetti alle responsabilità previste per uno sponsor dal presente regolamento, a meno che gli

sponsor non decidano altrimenti in un contratto che ne stabilisce le rispettive responsabilità. Se il contratto non specifica a quale sponsor è attribuita una determinata responsabilità, tale responsabilità ricade su tutti gli sponsor.

2. In deroga al paragrafo 1, tutti gli sponsor sono responsabili di stabilire uno sponsor responsabile di ciascuno dei seguenti compiti:

   a) garantire il rispetto degli obblighi propri di uno sponsor nelle procedure di autorizzazione di cui ai capi II e III;

   b) rispondere a tutti i quesiti dei soggetti, degli sperimentatori o di qualsiasi Stato membro interessato in merito alla sperimentazione clinica;

   c) attuare le misure adottate conformemente all'articolo 74.

Articolo 70
Referente dello sponsor nell'Unione

Se lo sponsor di una sperimentazione clinica non è stabilito nell'Unione, tale sponsor garantisce che un suo referente sia stabilito nell'Unione. Tale referente è il destinatario di tutte le comunicazioni con lo sponsor previste nel presente regolamento. Qualsiasi comunicazione trasmessa a tale referente è considerata una comunicazione allo sponsor.

Articolo 71
Responsabilità

Il presente capo fa salva la responsabilità civile e penale dello sponsor, dello sperimentatore o delle persone a cui lo sponsor ha delegato dei compiti.

Capo XII
Risarcimento danni, copertura assicurativa e meccanismo di indennizzo nazionale

Articolo 72
Risarcimento danni

Per le sperimentazioni cliniche diverse dalle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, lo sponsor garantisce il riconoscimento di un risarcimento dei danni subiti dal soggetto, in conformità alle leggi in materia di responsabilità applicabili allo sponsor e allo sperimentatore. Tale risarcimento danni è dovuto indipendentemente dalla capacità finanziaria dello sponsor e dello sperimentatore.

Articolo 73
Meccanismo di indennizzo nazionale

1. Gli Stati membri predispongono un meccanismo di indennizzo nazionale per risarcire i danni di cui all'articolo 72.

2. Si considera che lo sponsor si attenga all'articolo 72 se ricorre al meccanismo di indennizzo nazionale nello Stato membro interessato.

3. Il ricorso al meccanismo di indennizzo nazionale è gratuito se, per motivi oggettivi, la sperimentazione clinica non era finalizzata, al momento della presentazione della domanda di autorizzazione a tale sperimentazione clinica, all'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale.

   Per tutte le altre sperimentazioni cliniche, il ricorso al meccanismo di indennizzo nazionale può essere soggetto a una tariffa. Gli Stati membri stabiliscono tale tariffa senza scopo di lucro, tenendo conto del rischio della sperimentazione clinica, dei potenziali danni e della loro probabilità.

Capo XIII
Vigilanza da parte degli Stati membri, ispezioni e controlli dell'Unione

Articolo 74
Misure correttive che gli Stati membri devono adottare

1. Se uno Stato membro interessato ha ragioni obiettive di ritenere che i requisiti stabiliti nel presente regolamento siano venuti a mancare, esso può prendere le seguenti misure:

   a) può concludere anticipatamente la sperimentazione clinica;

   b) può sospendere la sperimentazione clinica;

   c) può modificare qualsiasi aspetto della sperimentazione clinica.

2. Le misure di cui al paragrafo 1 sono comunicate a tutti gli Stati membri interessati mediante il portale UE.

Articolo 75
Ispezioni degli Stati membri

1. Gli Stati membri designano ispettori incaricati di vigilare sulla conformità al presente regolamento. Gli Stati membri garantiscono che le qualifiche e la formazione degli ispettori siano idonee.

2. Le ispezioni vengono effettuate sotto la responsabilità dello Stato membro in cui esse hanno luogo.

3. Se uno Stato membro interessato intende effettuare un'ispezione in merito a una o più sperimentazioni cliniche condotte in più di uno Stato membro interessato, esso notifica tale intenzione agli altri Stati membri interessati, alla Commissione e all'Agenzia, mediante il portale UE, e li informa delle risultanze dell'ispezione.

4. L'Agenzia coordina la cooperazione in materia di ispezioni tra gli Stati membri, le ispezioni condotte dagli Stati membri in paesi terzi e le ispezioni condotte nel quadro di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in conformità al regolamento (CE) n. 726/2004.

5. Dopo un'ispezione, lo Stato membro sotto la cui responsabilità è stata effettuata l'ispezione redige una relazione di ispezione. Tale Stato membro rende la relazione di ispezione accessibile allo sponsor della relativa sperimentazione clinica e la trasmette alla banca dati UE mediante il portale UE.

   Nel rendere accessibile la relazione di ispezione allo sponsor, lo Stato membro di cui al primo comma garantisce la salvaguardia della riservatezza.

6. La Commissione specifica le modalità delle procedure di ispezione mediante atti di esecuzione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura di esame di cui all'articolo 84, paragrafo 2.

Articolo 76
Controlli dell'Unione e ispezioni dell'Unione

1. La Commissione può effettuare controlli al fine di verificare:

   a) se gli Stati membri vigilano correttamente sulla conformità al presente regolamento;

   b) se il sistema normativo applicabile alle sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione garantisce la conformità all'allegato I, punto 8, della direttiva 2001/83/CE;

   c) se il sistema normativo applicabile alle sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione garantisce la conformità all'articolo 25, paragrafo 3, del presente regolamento.

2. La Commissione può effettuare ispezioni qualora lo ritenga necessario.

Capo XIV
Infrastrutture informatiche

Articolo 77
Portale UE

La Commissione istituisce e mantiene un portale a livello dell'Unione che funge da sportello unico per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche in conformità al presente regolamento.

I dati e le informazioni presentati mediante il portale UE sono conservati nella banca dati UE di cui all'articolo 78.

Articolo 78
Banca dati UE

1. La Commissione istituisce e mantiene una banca dati a livello dell'Unione (di seguito la "banca dati UE"). La Commissione è considerata il responsabile del trattamento della banca dati.

   La banca dati UE contiene i dati e le informazioni presentati a norma del presente regolamento.

2. L'istituzione della banca dati UE consente alle autorità competenti degli Stati membri di cooperare, per quanto necessario, all'applicazione del presente regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche. Consente inoltre agli sponsor di richiamare precedenti domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale.

3. La banca dati UE è accessibile al pubblico a meno che una parte o tutti i dati e le informazioni in essa contenute ne giustifichino la riservatezza, sulla base di una delle seguenti motivazioni:

   – protezione dei dati personali in conformità al regolamento (CE) n. 45/2001;

   – protezione di informazioni commerciali a carattere riservato;

   – garanzia di una vigilanza efficace degli Stati membri sulla conduzione di una sperimentazione clinica.

4. La banca dati UE contiene dati personali solo nella misura in cui ciò è necessario ai fini del paragrafo 2.

5. Nessun dato personale dei soggetti è accessibile al pubblico.

6. Lo sponsor aggiorna continuamente le informazioni nella banca dati UE in merito a qualsiasi modifica delle sperimentazioni cliniche che non costituisca una modifica sostanziale, pur essendo rilevante ai fini della vigilanza sulla sperimentazione clinica da parte degli Stati membri.

7. La Commissione e gli Stati membri garantiscono che l'interessato possa esercitare effettivamente i suoi diritti di informazione, di accesso, di rettifica e di opposizione in conformità rispettivamente al regolamento (CE) n. 45/2001 e alla legislazione nazionale in materia di protezione dei dati che attua la direttiva 95/46/CE. Essi garantiscono che l'interessato possa esercitare effettivamente il diritto di accesso ai dati che lo concernono, nonché il diritto di rettifica e cancellazione dei dati inesatti o incompleti. Nell'ambito delle rispettive responsabilità, la Commissione e gli Stati membri garantiscono che i dati inesatti e trattati illecitamente siano cancellati, in conformità alla legislazione applicabile. Le correzioni e le cancellazioni vengono effettuate quanto prima e comunque entro 60 giorni dalla richiesta di un interessato.

Capo XV
Cooperazione tra Stati membri

Articolo 79
Referenti nazionali

1. Ciascuno Stato membro designa un referente nazionale per facilitare il funzionamento delle procedure stabilite ai capi II e III.

2. Ciascuno Stato membro comunica tale referente alla Commissione. L'elenco di tali referenti è pubblicato dalla Commissione.

Articolo 80
Sostegno della Commissione

La Commissione sostiene il funzionamento della cooperazione tra gli Stati membri nel quadro delle procedure di autorizzazione di cui ai capi II e III del presente regolamento e il funzionamento della cooperazione di cui all'articolo 40, paragrafo 2.

Articolo 81
Gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche

1. È istituito un gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche (*Clinical Trials Coordination and Advisory Group*, CTAG), composto dai referenti nazionali di cui all'articolo 79.

2. Il CTAG svolge i seguenti compiti:

   a) favorisce lo scambio di informazioni tra gli Stati membri e la Commissione sull'esperienza acquisita nell'attuazione del presente regolamento;

   b) coadiuva le attività di sostegno della Commissione di cui all'articolo 80.

3. Il CTAG è presieduto da un rappresentante della Commissione.

4. Il CTAG si riunisce a intervalli regolari e ogni qualvolta la situazione lo richieda, su domanda della Commissione o di uno Stato membro.

5. I servizi della Commissione provvedono al segretariato.

Capo XVI
Tariffe

Articolo 82
Principio generale

Il presente regolamento non pregiudica la possibilità che gli Stati membri impongano una tariffa per le attività stabilite nel presente regolamento, a condizione che l'entità della tariffa sia stabilita in maniera trasparente e sulla base dei principi del recupero dei costi.

Articolo 83
Una tariffa per attività per Stato membro

Uno Stato membro non impone, per una valutazione di cui ai capi II e III, pagamenti multipli a favore dei diversi organismi coinvolti in tale valutazione.

Capo XVII
Atti di esecuzione e atti delegati

Articolo 84
Comitato

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito dalla direttiva 2001/83/CE. Esso è un comitato ai sensi del regolamento (UE) n. 182/2011.

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applica l'articolo 5 del regolamento (UE) n. 182/2011.

   Se il parere del comitato va ottenuto mediante procedura scritta, la procedura si conclude senza esito qualora, entro il termine per la presentazione del parere, il presidente decida in tal senso o la maggioranza semplice dei membri del comitato lo richieda.

Articolo 85
Esercizio della delega

1. Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati alle condizioni stabilite nel presente articolo.

2. La delega di potere di cui agli articoli 27, 42, 60 e 67 è conferita alla Commissione per un periodo di tempo indeterminato dalla data dell'entrata in vigore del presente regolamento.

3. La delega di potere di cui agli articoli 27, 42, 60 e 67 può essere revocata in qualsiasi momento dal Parlamento europeo o dal Consiglio. La decisione di revoca pone fine alla delega di potere ivi specificata. Gli effetti della decisione decorrono dal giorno

successivo alla pubblicazione della decisione nella Gazzetta ufficiale dell'Unione europea o da una data successiva ivi specificata. Essa non pregiudica la validità degli atti delegati già in vigore.

4. Non appena adotta un atto delegato, la Commissione ne dà contestualmente notifica al Parlamento europeo e al Consiglio.

5. L'atto delegato adottato ai sensi degli articoli 27, 42, 60 e 67 entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di 2 mesi dalla data in cui esso è stato loro notificato o se, prima della scadenza di tale termine, sia il Parlamento europeo che il Consiglio hanno informato la Commissione che non intendono sollevare obiezioni. Tale termine è prorogato di 2 mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

Capo XVIII
Disposizioni varie

Articolo 86
Medicinali contenenti, consistenti in o derivati da cellule

Il presente regolamento non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano l'utilizzo di tipi specifici di cellule umane o animali o la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono in o derivano da tali cellule per motivi non contemplati dal presente regolamento. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo delle legislazioni nazionali in questione.

Articolo 87
Rapporto con altri atti legislativi

Il presente regolamento non pregiudica la direttiva 97/43/Euratom del Consiglio[24], la direttiva 96/29/Euratom del Consiglio[25], la direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[26] e la direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio[27].

Articolo 88
Medicinali in fase di sperimentazione gratuiti per il soggetto

Fatta salva la competenza degli Stati membri ai fini della definizione della propria politica sanitaria e dell'organizzazione e della prestazione dei servizi sanitari e dell'assistenza medica, i costi dei medicinali in fase di sperimentazione non sono a carico del soggetto.

---

24 GU L 180 del 9.7.1997, pag. 22.
25 GU L 159 del 29.6.1996, pag. 1.
26 GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1.
27 GU L 125 del 21.5.2009, pag. 75.

Articolo 89
Protezione dei dati

1. Gli Stati membri applicano la direttiva 95/46/CE al trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri a norma del presente regolamento.

2. Al trattamento dei dati personali effettuato dalla Commissione e dall'Agenzia europea per i medicinali a norma del presente regolamento si applica il regolamento (CE) n. 45/2001.

Articolo 90
Responsabilità civile e penale

Il presente regolamento non pregiudica le norme nazionali e dell'Unione in merito alla responsabilità civile e penale dello sponsor o dello sperimentatore.

Capo XIX
Disposizioni finali

Articolo 91
Abrogazione

1. La direttiva 2001/20/CE è abrogata a decorrere dal [*si prega di specificare una data – due anni dopo la pubblicazione del presente regolamento*].

2. In deroga al paragrafo 1, se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica è stata presentata prima della data indicata all'articolo 92, paragrafo 2 [data di applicazione] in conformità alla direttiva 2001/20/CE, tale sperimentazione clinica continua a essere disciplinata da detta direttiva fino al [*si prega di specificare una data – cinque anni dopo la pubblicazione del presente regolamento*].

3. I riferimenti alla direttiva 2001/20/CE si intendono fatti al presente regolamento e vanno letti secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato V.

Articolo 92
Disposizione transitoria

In deroga all'articolo 91, paragrafo 1, se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica viene presentata nel periodo compreso tra il [*si prega di specificare una data – due anni dopo la pubblicazione del presente regolamento*] e il [*si prega di specificare una data – tre anni dopo la pubblicazione del presente regolamento*], tale sperimentazione clinica può essere avviata in conformità agli articoli 6, *7* e 9 della direttiva 2001/20/CE. Tale sperimentazione clinica continua a essere disciplinata da detta direttiva fino al [*si prega di specificare una data – cinque anni dopo la pubblicazione del presente regolamento*].

Articolo 93
Entrata in vigore

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

Esso si applica a decorrere dal [*si prega di specificare una data – due anni dopo la pubblicazione*].

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il

Per il Parlamento europeo	*Per il Consiglio*
Il presidente	*Il presidente*

ALLEGATO I
Fascicolo di domanda iniziale

1. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Se del caso, lo sponsor fa riferimento a domande precedenti. Se tali domande sono state presentate da un altro sponsor, deve essere presentato l'accordo scritto di quest'ultimo.

2. La domanda è firmata dallo sponsor. La firma conferma che lo sponsor ha accertato che:

   - le informazioni fornite sono complete;
   - i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili;
   - la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente al protocollo.

3. Il fascicolo di domanda relativo a una domanda di cui all'articolo 11 si limita alle sezioni da 2 a 10 del presente allegato.

4. Fatto salvo l'articolo 26, il fascicolo relativo a una domanda di cui all'articolo 14 si limita alle sezioni da 11 a 17 del presente allegato.

2. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

5. La lettera di accompagnamento richiama l'attenzione sulle specificità della sperimentazione.

6. In tale lettera non è tuttavia necessario ripresentare le informazioni già comprese nel modulo di domanda UE, salvo nei seguenti casi:

   - la popolazione coinvolta nella sperimentazione presenta caratteristiche specifiche, trattandosi ad esempio di soggetti incapaci di dare il proprio consenso informato o di minori;
   - durante la sperimentazione viene somministrata per la prima volta agli esseri umani una nuova sostanza attiva;
   - l'Agenzia, l'autorità nazionale competente di uno Stato membro o di un paese terzo ha fornito una consulenza scientifica sulla sperimentazione o sul medicinale in fase di sperimentazione;
   - la sperimentazione fa parte o è destinata a far parte di un piano d'indagine pediatrica (PIP) di cui al titolo II, capo 3, del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai

medicinali per uso pediatrico[28] (se l'Agenzia ha già emanato una decisione sul piano d'indagine pediatrica, la lettera di accompagnamento contiene un link alla decisione nel sito dell'Agenzia stessa);

- i medicinali in fase di sperimentazione o i medicinali ausiliari sono sostanze narcotiche e psicotrope;

- lo sponsor ha ottenuto la qualifica di orfano per il medicinale in fase di sperimentazione o per la malattia.

7. La lettera di accompagnamento indica in che punto del fascicolo di domanda sono contenute le relative informazioni.

8. La lettera di accompagnamento precisa dove esattamente, all'interno del fascicolo di domanda, siano contenute le informazioni di riferimento sulla sicurezza per valutare se un effetto collaterale negativo costituisca un sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso ("SUSAR").

9. Nel caso si tratti di una nuova presentazione della domanda, la lettera di accompagnamento evidenzia le modifiche rispetto alla presentazione precedente.

3. MODULO DI DOMANDA UE

10. Il modulo di domanda UE è debitamente compilato.

4. PROTOCOLLO

11. Il protocollo descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione.

12. Il protocollo è identificato dal titolo, dal numero di protocollo attribuito dallo sponsor, specifico per tutte le versioni del protocollo (se disponibile), dalla data e dal numero della versione, da aggiornare in caso di modifica, e da un titolo o una denominazione abbreviati.

13. Il protocollo comprende in particolare:

- una definizione chiara e priva di ambiguità della conclusione della sperimentazione clinica in questione (nella maggior parte dei casi corrisponde alla data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto. Qualsiasi eccezione in proposito è giustificata nel protocollo);

- un'analisi della pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6;

- una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6;

[28] GU L 378 del 27.11.2006, pag. 1.

- i criteri di inclusione e di esclusione;
- una giustificazione dell'inclusione di soggetti incapaci di dare il loro consenso informato o di altre popolazioni particolari, come i minori;
- una spiegazione e una giustificazione dei criteri di esclusione degli anziani o delle donne, se queste categorie sono escluse dalla sperimentazione clinica;
- una descrizione dettagliata della procedura di arruolamento e di acquisizione del consenso informato, in particolare nei casi in cui i soggetti siano incapaci di dare il consenso informato;
- una sintesi delle modalità di monitoraggio;
- una descrizione della politica di pubblicazione;
- una descrizione delle disposizioni intese a fornire cure ai soggetti alla conclusione della loro partecipazione alla sperimentazione, qualora a seguito della partecipazione alla sperimentazione siano necessarie cure aggiuntive e tali cure differiscano da quelle normalmente previste per la condizione clinica in questione;
- una descrizione delle eventuali disposizioni in materia di rintracciabilità, conservazione, distruzione e restituzione del medicinale in fase di sperimentazione e del medicinale ausiliario a norma dell'articolo 48;
- una descrizione delle disposizioni per il rispetto delle norme applicabili in materia di protezione dei dati personali, in particolare delle misure organizzative e tecniche che verranno attuate per evitare l'accesso, la rivelazione, la diffusione, la modifica non autorizzati o la perdita delle informazioni e dei dati personali trattati;
- una descrizione delle misure che verranno attuate per garantire la riservatezza dei dati e dei dati personali dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche;
- una descrizione delle misure che saranno attuate in caso di violazioni della sicurezza dei dati per attenuare possibili effetti pregiudizievoli;
- motivazioni debitamente documentate relative alla presentazione della sintesi dei risultati della sperimentazione clinica a distanza di oltre un anno;
- una giustificazione dell'uso di medicinali ausiliari non autorizzati.

14. Se una sperimentazione clinica viene condotta con una sostanza attiva disponibile nell'Unione europea sotto diverse denominazioni commerciali in diversi medicinali autorizzati, il protocollo può definire il trattamento semplicemente in base alla sostanza attiva o al codice ATC (anatomico-terapeutico-clinico) (livello 3-5) senza specificare la denominazione commerciale di ogni medicinale.

15. Per quanto concerne la notifica degli eventi avversi, il protocollo individua:

- gli eventi avversi o i risultati di analisi anomali che sono essenziali ai fini delle valutazioni della sicurezza e che vanno comunicati allo sponsor; e

- gli eventi avversi gravi non soggetti ad obbligo di comunicazione da parte dello sperimentatore.

16. Se del caso, il protocollo tratta le questioni inerenti all'etichettatura e allo smascheramento dei medicinali in fase di sperimentazione.

17. Il protocollo è accompagnato da una sua sintesi.

5. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE (IB)

18. Lo scopo del dossier per lo sperimentatore è fornire agli sperimentatori e alle altre persone coinvolte nella sperimentazione informazioni volte a facilitare la comprensione della logica alla base delle caratteristiche essenziali del protocollo, quali la dose, la frequenza/l'intervallo di dosaggio, i metodi di somministrazione e le procedure di monitoraggio della sicurezza, e ad agevolare il rispetto di tali caratteristiche.

19. Le informazioni contenute nel dossier per lo sperimentatore sono presentate in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non pubblicitaria in modo tale da consentire al medico o allo sperimentatore di comprenderle e di effettuare una valutazione imparziale – sotto il profilo dei rischi e dei benefici – dell'adeguatezza della sperimentazione clinica proposta. Il dossier per lo sperimentatore è preparato impiegando tutte le informazioni e gli elementi di prova disponibili che avvalorano la logica alla base della sperimentazione clinica proposta e la sicurezza dell'uso del medicinale in fase di sperimentazione durante la sperimentazione stessa. È presentato in forma di sintesi.

20. Se il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato e impiegato conformemente ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto (RCP) costituisce il dossier per lo sperimentatore. Qualora le condizioni d'uso nella sperimentazione clinica differiscano da quelle autorizzate, l'RCP è integrato da una sintesi dei dati clinici e non clinici pertinenti a sostegno dell'impiego del medicinale in fase di sperimentazione nel quadro della sperimentazione clinica. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione clinica sia identificato nel protocollo unicamente tramite la sostanza attiva, lo sponsor sceglie un riassunto delle caratteristiche del prodotto come documento equivalente al dossier per lo sperimentatore per tutti i medicinali contenenti quella sostanza attiva e utilizzati in qualsiasi sito di sperimentazione clinica.

21. Nel caso di una sperimentazione multinazionale in cui il medicinale da impiegare in ciascuno Stato membro sia quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP vari tra gli Stati membri, lo sponsor sceglie un unico RCP per l'intera sperimentazione clinica. Il riassunto scelto è quello più adatto a garantire la sicurezza dei pazienti.

22. Il dossier per lo sperimentatore, se diverso dall'RCP, contiene una sezione chiaramente identificabile che precisa quali effetti collaterali negativi siano da considerare effetti collaterali negativi attesi, fornendo anche informazioni sulla frequenza e sulla natura degli effetti collaterali negativi ("informazioni di riferimento sulla sicurezza").

6. DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLA CONFORMITÀ ALLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE (GMP) PER I MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE (IMP)

23. Per quanto riguarda la documentazione relativa alla conformità alla GMP, si applicano le seguenti disposizioni.

24. Nei seguenti casi non è necessario presentare alcuna documentazione:

- il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato, non è modificato ed è fabbricato nell'UE, oppure
- il medicinale in fase di sperimentazione non è fabbricato nell'UE, ma è autorizzato e non è modificato.

25. Se il medicinale in fase di sperimentazione non è autorizzato, non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata da un paese terzo che aderisce alla conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH) e non è fabbricato nell'UE, deve essere presentata la seguente documentazione:

- una copia dell'autorizzazione all'importazione di cui all'articolo 58; e
- una certificazione rilasciata dalla persona abilitata nell'UE che attesti che la fabbricazione rispetta buone prassi di fabbricazione perlomeno equivalenti alle buone prassi di fabbricazione nell'UE, salvo disposizioni specifiche previste da accordi di mutuo riconoscimento tra l'UE e i paesi terzi.

26. In tutti gli altri casi va presentata una copia dell'autorizzazione alla fabbricazione/importazione di cui all'articolo 58.

27. Per i medicinali in fase di sperimentazione la cui fabbricazione o importazione non sia soggetta ad autorizzazione a norma dell'articolo 58, va presentata la documentazione che attesti la conformità ai requisiti di cui all'articolo 58, paragrafo 6.

7. DOSSIER DEL MEDICINALE IN FASE DI SPERIMENTAZIONE (IMPD)

28. Il dossier del medicinale in fase di sperimentazione fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi medicinale in fase di sperimentazione, alla sua fabbricazione e al suo controllo, e dati ottenuti da studi non clinici e dall'uso clinico.

7.1.1. Dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione

7.1.1.1. Introduzione

29. Per quanto riguarda i dati, il dossier del medicinale in fase di sperimentazione può essere sostituito da altra documentazione che può essere presentata come documentazione a sé stante o con un dossier semplificato del medicinale in fase di sperimentazione. Per informazioni dettagliate sul dossier semplificato del medicinale in fase di sperimentazione si rimanda alla sezione 7.1.2.

30. Il dossier del medicinale in fase di sperimentazione inizia con un indice e un glossario dei termini.

31. Le informazioni riportate nel dossier del medicinale in fase di sperimentazione sono concise. Il dossier non deve essere inutilmente voluminoso. È preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da una breve descrizione che evidenzi i principali punti salienti.

7.1.1.2. Dati qualitativi

32. I dati qualitativi vengono presentati secondo una struttura logica.

7.1.1.3. Dati non clinici di farmacologia e tossicologia

33. Il dossier del medicinale in fase di sperimentazione contiene anche una sintesi dei dati non clinici di farmacologia e tossicologia di ogni medicinale in fase di sperimentazione impiegato nella sperimentazione clinica. Fornisce altresì un elenco di riferimento degli studi condotti e adeguati riferimenti bibliografici. Ove opportuno, è preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da una breve descrizione che evidenzi i principali punti salienti. Le sintesi degli studi condotti consentono di valutarne l'adeguatezza e la conduzione in base a un protocollo accettabile.

34. I dati non clinici di farmacologia e tossicologia sono presentati secondo una struttura logica, quale utilizzata ad esempio per i titoli dell'attuale versione del modulo 4 del *Common Technical Document* o dell'eCTD.

35. Il dossier del medicinale in fase di sperimentazione non si limita a una semplice sintesi dei dati degli studi condotti, ma fornisce piuttosto un'analisi critica dei dati, compresa una giustificazione di loro omissioni, e una valutazione della sicurezza del medicinale nel contesto della sperimentazione clinica proposta.

36. L'IMPD contiene una dichiarazione attestante il rispetto dei principi della buona pratica di laboratorio o di standard equivalenti, di cui all'articolo 25, paragrafo 3.

37. Il materiale di prova impiegato negli studi di tossicità è rappresentativo di quello utilizzato nella sperimentazione clinica in termini di profili qualitativi e quantitativi delle impurezze. Per garantire ciò e avvalorare quindi la validità dello studio, la preparazione del materiale di prova è sottoposta ai controlli necessari.

7.1.1.4. Precedenti sperimentazioni cliniche e dati sull'uso clinico

38. I dati relativi alle sperimentazioni cliniche e all'uso clinico sono presentati secondo una struttura logica, quale utilizzata ad esempio per i titoli dell'attuale versione del modulo 5 del *Common Technical Document* o dell'eCTD.

39. Questa sezione fornisce una sintesi di tutti i dati disponibili relativi a sperimentazioni cliniche precedenti e all'uso clinico dei medicinali in fase di sperimentazione.

40. Contiene una dichiarazione attestante la conformità delle sperimentazioni cliniche citate alla buona pratica clinica e un riferimento al registro pubblico di cui all'articolo 25, paragrafi da 4 a 6.

7.1.1.5. Valutazione complessiva dei rischi e dei benefici

41. Questa sezione fornisce una breve sintesi integrata che analizza criticamente i dati clinici e non clinici relativi ai rischi e ai benefici potenziali della sperimentazione proposta, a meno che tali informazioni non siano già enunciate nel protocollo. In quest'ultimo caso questa sezione contiene un rinvio alla corrispondente sezione del protocollo. Il testo cita gli studi conclusi anticipatamente e ne esamina i motivi. Relativamente agli studi su minori o adulti incapaci, qualsiasi valutazione dei rischi prevedibili e dei benefici attesi tiene conto delle disposizioni specifiche del presente regolamento.

42. Se del caso, i margini di sicurezza sono descritti in termini di esposizione sistemica relativa al medicinale in fase di sperimentazione, preferibilmente sulla base dei dati considerati più pertinenti tra i valori dell'area sotto la curva (AUC) e i dati della concentrazione di picco (C_{max}), piuttosto che in termini di dose applicata. Viene trattata inoltre la rilevanza clinica dei risultati degli studi clinici e non clinici, anche con eventuali raccomandazioni su un ulteriore monitoraggio degli effetti e della sicurezza nella sperimentazione clinica.

7.1.2. Dossier semplificato del medicinale in fase di sperimentazione con rinvio ad altra documentazione

43. Il richiedente può fare riferimento ad altra documentazione presentata come documentazione a sé stante o con il dossier semplificato del medicinale in fase di sperimentazione.

7.1.2.1. Possibilità di rinvio al dossier per lo sperimentatore

44. Il richiedente ha la possibilità di presentare un dossier a sé stante relativo al medicinale in fase di sperimentazione oppure di rinviare al dossier per lo sperimentatore per quanto riguarda le parti preclinica e clinica del dossier del medicinale in fase di sperimentazione. In quest'ultimo caso, la sintesi delle informazioni precliniche e cliniche comprende dati, presentati preferibilmente sotto forma di tabelle, sufficientemente dettagliati da consentire ai valutatori di pronunciarsi sulla tossicità potenziale del medicinale in fase di sperimentazione e sulla sicurezza del suo utilizzo nella sperimentazione proposta. Qualora vi siano aspetti particolari dei dati preclinici o clinici per i quali sia necessaria una spiegazione o un'analisi dettagliata da parte di esperti al di là di quanto normalmente illustrato nel dossier per lo sperimentatore, le informazioni precliniche e cliniche costituiscono un elemento integrante del dossier del medicinale in fase di sperimentazione.

7.1.2.2. Possibilità di rinvio al riassunto delle caratteristiche del prodotto

45. Nel caso di medicinale in fase di sperimentazione autorizzato, il richiedente può presentare, come dossier del medicinale in fase di sperimentazione, la versione attuale del riassunto delle caratteristiche del prodotto. I requisiti precisi sono specificati nella tabella 1.

Tabella 1: contenuto del dossier semplificato del medicinale in fase di sperimentazione

Tipi di valutazione precedente	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato oppure è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH ed è utilizzato nella sperimentazione:			
- alle condizioni illustrate nell'RCP	RCP		
- al di fuori delle condizioni illustrate nell'RCP	RCP	Se del caso	Se del caso
- previa modifica (ad es. mascheramento)	P+A	RCP	RCP
Il medicinale in fase di sperimentazione è di forma farmaceutica o dosaggio diverso dal medicinale che è autorizzato o che è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH e il medicinale in fase di sperimentazione è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	RCP+P+A	Sì	Sì
Il medicinale in fase di sperimentazione non è autorizzato e non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH, ma la sostanza attiva è contenuta in un medicinale autorizzato ed			
- è fornita dallo stesso fabbricante	RCP+P+A	Sì	Sì
- è fornita da un altro fabbricante	RCP+S+P+A	Sì	Sì
Il medicinale in fase di sperimentazione è stato oggetto di una precedente domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, è stato autorizzato nello Stato membro interessato, non è stato modificato e			
- non sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica	Riferimento alla documentazione precedente		
- sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica	Nuovi dati	Nuovi dati	Nuovi dati
- è utilizzato in condizioni diverse	Se del caso	Se del caso	Se del caso

S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al medicinale in fase di sperimentazione; A: altre informazioni riguardanti gli impianti e le attrezzature, la valutazione di sicurezza degli agenti avventizi, i nuovi eccipienti, i solventi per la ricostituzione e i diluenti).

46. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione sia definito nel protocollo in base alla sostanza attiva o al codice ATC (cfr. la sezione 4), il richiedente può sostituire il dossier del medicinale in fase di sperimentazione con un RPC rappresentativo di ogni sostanza attiva/sostanza attiva appartenente a quel gruppo ATC. In alternativa il richiedente può fornire un documento che raggruppa informazioni equivalenti a quelle dell'RPC rappresentativo di ogni sostanza attiva utilizzabile come medicinale in fase di sperimentazione nella sperimentazione clinica.

7.1.3. Dossier del medicinale in fase di sperimentazione nel caso di placebo

47. Qualora il medicinale in fase di sperimentazione sia un placebo, gli obblighi di informazione si limitano ai dati qualitativi. Non è necessaria alcuna documentazione ulteriore se il placebo ha la stessa composizione del medicinale in fase di sperimentazione oggetto della sperimentazione, è fabbricato dallo stesso fabbricante e non è sterile.

8. DOSSIER DEL MEDICINALE AUSILIARIO

48. Fatto salvo quanto disposto dall'articolo 62, gli obblighi in materia di documentazione di cui alle sezioni 6 e 7 si applicano anche ai medicinali ausiliari. Tuttavia, se il medicinale ausiliario è autorizzato nello Stato membro interessato, non viene presentata documentazione aggiuntiva.

9. CONSULENZA SCIENTIFICA E PIANO D'INDAGINE PEDIATRICA (PIP)

49. Se disponibile, va presentata una copia della sintesi della consulenza scientifica sulla sperimentazione clinica fornita dall'Agenzia o di uno Stato membro o di un paese terzo.

50. Se la sperimentazione clinica fa parte di un piano d'indagine pediatrica approvato, va presentata una copia della decisione dell'Agenzia che approva il PIP e del parere del comitato pediatrico, a meno che questi documenti siano pienamente accessibili via Internet. In quest'ultimo caso è sufficiente riportare il link a tale documentazione nella lettera di accompagnamento (cfr. la sezione 2).

10. CONTENUTO DELL'ETICHETTA DEI MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE

11. MODALITÀ DI ARRUOLAMENTO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

51. Un documento a sé stante descrive in dettaglio le procedure di arruolamento dei soggetti, a meno che non siano descritte nel protocollo.

52. Se l'arruolamento dei soggetti avviene attraverso un annuncio pubblicitario, occorre presentare il materiale pubblicitario, compresi stampati e registrazioni audio o video. Vanno illustrate le procedure proposte per gestire le risposte all'annuncio pubblicitario. Va tra l'altro precisato come si intenda fornire informazioni o

consulenza ai soggetti che hanno risposto all'annuncio, ma che sono risultati non idonei all'inclusione nella sperimentazione clinica.

12. INFORMAZIONE DEI SOGGETTI E PROCEDURA DI ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

53. Vanno presentate tutte le informazioni che i soggetti (o, all'occorrenza, i genitori o il rappresentante legale) hanno ricevuto prima di decidere di partecipare o di astenersi dal partecipare alla sperimentazione, come pure il modulo di consenso informato scritto.

54. Va presentata una descrizione delle procedure di acquisizione del consenso informato in circostanze specifiche:

- nelle sperimentazioni con minori o soggetti incapaci, vanno descritti le procedure per ottenere il consenso informato del o dei genitori o del rappresentante legale e il coinvolgimento del minore o del soggetto incapace;
- se la procedura è tale per cui l'acquisizione del consenso comporta la presenza di un testimone, vanno fornite le informazioni riguardanti il motivo del ricorso al testimone, la scelta del medesimo e la procedura di acquisizione del consenso informato;
- nelle sperimentazioni cliniche di cui all'articolo 32, va descritta la procedura di acquisizione del consenso informato del rappresentante legale e del soggetto alla continuazione della sperimentazione clinica;
- nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, vanno descritte le procedure seguite per individuare e documentare la situazione di urgenza.

55. In questi casi, vanno fornite le informazioni date al soggetto e ai genitori o al rappresentante legale.

13. IDONEITÀ DELLO SPERIMENTATORE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

56. Vengono presentati: un elenco dei siti presso cui è in programma la sperimentazione clinica, il nome e la funzione degli sperimentatori responsabili delle équipe di sperimentatori che conducono la sperimentazione clinica presso i siti di sperimentazione clinica ("sperimentatore principale") e il numero dei soggetti coinvolti presso i siti di sperimentazione.

57. La qualifica degli sperimentatori principali è descritta in un curriculum vitae aggiornato e in altra documentazione pertinente. Va descritta ogni precedente formazione sui principi della GCP o qualsiasi esperienza lavorativa nel campo delle sperimentazioni cliniche e dell'assistenza dei pazienti.

58. Sono illustrate le situazioni, come gli interessi economici, che potrebbero far sorgere il sospetto di un condizionamento dell'imparzialità degli sperimentatori principali.

14. IDONEITÀ DEGLI IMPIANTI (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

59. Il direttore della clinica o dell'istituzione che accoglie il sito di sperimentazione o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro, presenta una dichiarazione scritta relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione.

15. PROVA DELLA COPERTURA ASSICURATIVA O DEL MECCANISMO DI INDENNIZZO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

16. ASPETTI FINANZIARI (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

60. Vanno presentate informazioni sulle operazioni finanziarie e sulle indennità corrisposte ai soggetti e allo sperimentatore/al sito per la partecipazione alla sperimentazione clinica.

61. Va illustrato ogni accordo tra lo sponsor e il sito.

17. PROVA DEL PAGAMENTO DELLE TARIFFE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

ALLEGATO II
Fascicolo di domanda di autorizzazione a una modifica sostanziale

1. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Se una modifica sostanziale riguarda più sperimentazioni cliniche condotte dallo stesso sponsor e lo stesso medicinale in fase di sperimentazione, lo sponsor può presentare un'unica domanda di autorizzazione. La lettera di accompagnamento e la notifica contengono un elenco di tutte le sperimentazioni cliniche interessate con i numeri di identificazione ufficiali e i rispettivi numeri di codice delle modifiche.

2. La domanda è firmata dallo sponsor. La firma conferma che lo sponsor ha accertato che:

   - le informazioni fornite sono complete;
   - i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili;
   - la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente alla documentazione modificata.

2. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

3. La lettera di accompagnamento contiene le seguenti informazioni:

   – nell'oggetto, il numero UE della sperimentazione e il numero di protocollo attribuito dallo sponsor (se disponibile) con il titolo della sperimentazione e il numero di codice della modifica assegnato dallo sponsor che consenta l'identificazione univoca della modifica sostanziale, facendo attenzione ad utilizzare in modo coerente il numero di codice;

   – l'identificazione del richiedente;

   – l'identificazione della modifica (numero di codice della modifica sostanziale assegnato dallo sponsor e data), che può riferirsi a diversi cambiamenti del protocollo o dei documenti scientifici giustificativi;

   – l'indicazione, messa in particolare rilievo, di eventuali questioni specifiche collegate alla modifica e l'indicazione di dove reperire le informazioni o il testo di interesse nel fascicolo di domanda iniziale;

   – qualsiasi informazione, non contenuta nel modulo di domanda relativo a una modifica, che potrebbe incidere sul rischio dei soggetti;

   – se del caso, un elenco di tutte le sperimentazioni cliniche interessate con i numeri di identificazione ufficiali e i rispettivi numeri di codice delle modifiche (vedi sopra).

3. MODULO DI DOMANDA RELATIVO A UNA MODIFICA

4. DESCRIZIONE DELLA MODIFICA

4. La modifica è descritta come segue:

   – un estratto dei documenti modificati che attraverso la funzione "revisioni" mostri la vecchia e la nuova formulazione del testo, e un estratto contenente esclusivamente la nuova formulazione;

   – nonostante quanto enunciato al punto precedente, una nuova versione dell'intero documento se i cambiamenti sono così numerosi o così profondi da giustificarla (in questi casi, le modifiche apportate ai documenti sono elencate in una tabella aggiuntiva nella quale i cambiamenti identici possono essere raggruppati).

5. La nuova versione è identificata dalla relativa data e dal numero di versione aggiornato.

5. INFORMAZIONI DI SUPPORTO

6. Se del caso, le altre informazioni di supporto comprendono:

   – una sintesi dei dati;

   – una valutazione complessiva aggiornata del rapporto rischi/benefici;

   – le possibili ripercussioni per i soggetti già inclusi nella sperimentazione;

   – le possibili ripercussioni per la valutazione dei risultati.

6. AGGIORNAMENTO DEL MODULO DI DOMANDA UE

7. Se una modifica sostanziale comporta cambiamenti delle voci che figurano nel modulo di domanda UE, va trasmessa una versione rivista del modulo. I campi interessati dalla modifica sostanziale sono evidenziati nel modulo rivisto.

ALLEGATO III
Comunicazioni in materia di sicurezza

1. COMUNICAZIONE ALLO SPONSOR DI EVENTI AVVERSI GRAVI DA PARTE DELLO SPERIMENTATORE

1. Un evento avverso può essere un qualsiasi segno sfavorevole e non voluto (compreso un risultato anomalo di laboratorio), un sintomo o una malattia associata all'impiego di un medicinale per coincidenza temporale.

2. Lo sperimentatore comunica gli eventi avversi gravi di cui all'articolo 37, paragrafo 2, non appena ne abbia avuto conoscenza. Se necessario, viene inviata una relazione di follow-up per consentire allo sponsor di stabilire se l'evento avverso grave richieda una nuova valutazione del rapporto rischi/benefici della sperimentazione clinica.

3. Lo sperimentatore è responsabile di comunicare allo sponsor ogni evento avverso grave nei soggetti da lui trattati nella sperimentazione clinica. Una volta conclusa la sperimentazione, lo sperimentatore non è tenuto a un monitoraggio attivo degli eventi avversi nei soggetti da lui trattati, salvo diverse indicazioni nel protocollo.

4. Lo sperimentatore che venga a conoscenza di eventi avversi gravi che si manifestano dopo la conclusione della sperimentazione in soggetti da lui trattati ne dà comunicazione allo sponsor.

2. COMUNICAZIONE ALL'AGENZIA DI SOSPETTI GRAVI EFFETTI COLLATERALI NEGATIVI INATTESI (SUSAR) DA PARTE DELLO SPONSOR

2.1. Evento grave/"grave effetto collaterale negativo"

5. Costituisce un evento avverso grave un evento medico che richieda un intervento per prevenire una delle caratteristiche/ripercussioni di cui all'articolo 2, secondo comma, punto 29.

6. La definizione di effetto collaterale negativo comprende anche gli errori di terapia farmacologica e gli utilizzi al di fuori di quanto previsto dal protocollo, compreso il cattivo uso o l'abuso del medicinale.

7. La definizione implica la ragionevole possibilità di un nesso di causalità tra l'evento e il medicinale in fase di sperimentazione. Ciò significa che esistono dati di fatto (prove) o argomenti che suggeriscono un nesso di causalità.

8. Se lo sperimentatore che effettua la comunicazione non fornisce informazioni sul nesso di causalità, lo sponsor lo consulta e lo invita a esprimere un parere in merito. Lo sponsor non ignora la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore. Se lo sponsor non concorda con la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore, nella relazione sono espressi sia il parere dello sperimentatore sia quello dello sponsor.

2.2. "Prevedibilità"/"imprevedibilità"

9. A proposito dell'imprevedibilità, costituiscono eventi inattesi le comunicazioni che aggiungono informazioni significative sulla specificità, sull'aumento della frequenza o sulla gravità di un effetto collaterale negativo grave conosciuto e già documentato.

10. Nelle informazioni di riferimento sulla sicurezza lo sponsor determina la prevedibilità di un effetto collaterale negativo partendo dalla prospettiva di eventi osservati in precedenza e non sulla base di ciò che potrebbe essere atteso tenuto conto delle proprietà farmacologiche di un medicinale.

11. Le informazioni di riferimento sulla sicurezza sono incluse nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) o nel dossier per lo sperimentatore. La lettera di accompagnamento presentata insieme al fascicolo di domanda rinvia alle informazioni di riferimento sulla sicurezza. Se il medicinale in fase di sperimentazione è autorizzato in vari Stati membri interessati con diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto, lo sponsor sceglie – come informazioni di riferimento sulla sicurezza – il riassunto più idoneo dal punto di vista della sicurezza dei soggetti.

12. Le informazioni di riferimento sulla sicurezza possono cambiare nel corso di una sperimentazione clinica. Ai fini della comunicazione di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi (SUSAR), si applica, come versione delle informazioni di riferimento sulla sicurezza, quella vigente al momento dell'insorgenza di tali SUSAR. Di conseguenza, una modifica delle informazioni di riferimento sulla sicurezza incide sul numero di effetti collaterali negativi da segnalare come SUSAR. Per quanto riguarda le informazioni di riferimento sulla sicurezza applicabili ai fini della relazione annuale sulla sicurezza, si veda la sezione 3.

13. Se lo sperimentatore che effettua la comunicazione mette a disposizione informazioni sulla prevedibilità, lo sponsor le prende in considerazione.

2.3. Portata esatta dei sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi (SUSAR) da comunicare

14. Lo sponsor di una sperimentazione clinica condotta in almeno uno Stato membro comunica i seguenti sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi*:*

- tutti i sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi verificatisi nell'ambito di tale sperimentazione clinica, siano essi insorti in un sito di sperimentazione in uno Stato membro o in un paese terzo interessato;

- tutti i sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi collegati alla stessa sostanza attiva (indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione) nell'ambito di una sperimentazione clinica condotta esclusivamente in un paese terzo, se tale sperimentazione clinica è:

  – promossa dallo stesso sponsor, oppure

  – promossa da un altro sponsor che appartiene alla stessa società madre o che partecipa allo sviluppo congiunto di un medicinale, sulla base di un

accordo formale con questo altro sponsor. Non è da considerare uno sviluppo congiunto la fornitura del medicinale in fase di sperimentazione o di informazioni relative alla sicurezza a un futuro potenziale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

15. Sono comunicati anche i sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi individuati dopo la conclusione della sperimentazione.

2.4. Termini per la comunicazione di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi (SUSAR) mortali o che mettono in pericolo la vita del soggetto

16. Per quanto riguarda i sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi mortali o che mettono in pericolo la vita del soggetto, lo sponsor comunica quanto prima almeno le informazioni minime e lo fa comunque entro un termine massimo di sette giorni dal momento della conoscenza del caso.

17. Se la relazione iniziale è incompleta, ad esempio se lo sponsor non ha fornito tutte le informazioni/valutazioni entro il termine di sette giorni, lo stesso sponsor presenta una relazione completa basata sulle informazioni iniziali entro un termine supplementare di otto giorni.

18. Il termine per la relazione iniziale (giorno 0 = Di 0) inizia a decorrere dal momento in cui lo sponsor abbia ricevuto le informazioni che soddisfano i criteri minimi di segnalazione.

19. Se lo sponsor riceve nuove informazioni importanti su un caso che è già stato segnalato, il termine inizia di nuovo a decorrere dal giorno zero, vale a dire dalla data di ricevimento delle nuove informazioni. Queste informazioni sono comunicate nel contesto di una relazione di follow-up entro un termine di 15 giorni.

2.5. Termini per la comunicazione di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi (SUSAR) non mortali o che non mettono in pericolo la vita del soggetto

20. I sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi non mortali o che non mettono in pericolo la vita del soggetto sono comunicati entro un termine di 15 giorni.

21. Se un sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso, considerato inizialmente non mortale o tale da non mettere in pericolo la vita del soggetto, si rivela mortale o mette in pericolo la vita di un soggetto, la comunicazione del sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso non mortale o che non mette in pericolo la vita del soggetto avviene quanto prima e comunque entro un termine di 15 giorni. La relazione di follow-up relativa a sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi mortali o che mettono in pericolo la vita del soggetto è fornita quanto prima e comunque entro un termine massimo di sette giorni a decorrere dal momento in cui si sia appreso che l'effetto è mortale o mette in pericolo la vita del soggetto. Per quanto riguarda la relazione di follow-up, si veda la sezione 2.4.

22. Se un sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso, considerato inizialmente non mortale o tale da non mettere in pericolo la vita del soggetto, si rivela mortale o mette in pericolo la vita di un soggetto, viene elaborata una relazione cumulativa se quella iniziale non è stata ancora presentata.

2.6. "Smascheramento" dell'assegnazione del trattamento

23. Lo sponsor comunica solo i sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi in relazione ai quali l'assegnazione del trattamento del soggetto "non sia mascherata".

24. Nel corso di una sperimentazione clinica, lo sperimentatore smaschera l'assegnazione del trattamento solo se ciò risulta necessario per la sicurezza del soggetto.

25. Per quanto riguarda lo sponsor, quando un evento può rappresentare un sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso, egli procede allo smascheramento solo nei confronti del soggetto interessato. Il mascheramento è mantenuto nei confronti delle persone responsabili della conduzione della sperimentazione (come gli amministratori, i monitor, gli sperimentatori) e dei soggetti responsabili dell'analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati al termine della sperimentazione, come i biometristi. Le informazioni smascherate sono accessibili solo alle persone che devono necessariamente partecipare a fornire comunicazioni in materia di sicurezza all'Agenzia, ai comitati di monitoraggio dei dati e della sicurezza ("DSMB"), o alle persone che effettuano in permanenza valutazioni sulla sicurezza durante la sperimentazione.

26. Tuttavia, per le sperimentazioni concernenti malattie ad alta morbilità o mortalità, nelle quali gli *end point* di efficacia possono essere anche sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi o quando la mortalità o un altro esito "grave" (che può essere potenzialmente segnalata come sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso) rappresenta l'*end point* di efficacia di una sperimentazione clinica, l'intera sperimentazione clinica può essere compromessa se si procede a uno smascheramento sistematico. In queste e analoghe circostanze, lo sponsor evidenzia nel protocollo quali eventi gravi saranno trattati come correlati alla malattia e non saranno soggetti ad uno smascheramento sistematico e a una comunicazione immediata.

27. Comunque, dopo lo smascheramento, se l'evento risulta essere un sospetto grave effetto collaterale negativo inatteso (ad esempio per quanto riguarda la prevedibilità), si applicano le norme di segnalazione relative ai sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi.

3. RELAZIONE ANNUALE SULLA SICUREZZA DA PARTE DELLO SPONSOR

28. La relazione riporta, in appendice, le informazioni di riferimento sulla sicurezza applicabili all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce.

29. Le informazioni di riferimento sulla sicurezza applicabili all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce fungono da informazioni di riferimento sulla sicurezza per l'intero periodo.

30. Eventuali modifiche significative apportate alle informazioni di riferimento sulla sicurezza durante il periodo cui la relazione si riferisce sono indicate nella relazione annuale sulla sicurezza. Inoltre, in questo caso, la versione rivista delle informazioni di riferimento sulla sicurezza è presentata in appendice alla relazione, insieme alle informazioni di riferimento sulla sicurezza applicabili all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce. Nonostante le modifiche apportate alle informazioni di

riferimento sulla sicurezza, quelle applicabili all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce fungono da informazioni di riferimento sulla sicurezza per l'intero periodo.

ALLEGATO IV
Etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione (IMP) e dei medicinali ausiliari (AMP)

1. MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE NON AUTORIZZATI

1.1. Disposizioni generali

1. Sul confezionamento primario e sull'imballaggio esterno figurano i seguenti dati:

a) il nome, l'indirizzo e il numero di telefono del referente principale per avere informazioni sul medicinale, sulla sperimentazione clinica e sullo smascheramento d'emergenza. Il referente principale può essere lo sponsor, l'organizzazione di ricerca a contratto o lo sperimentatore (di seguito denominato "referente principale" ai fini di questo allegato);

b) la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la quantità di unità di dosaggio e, nel caso delle sperimentazioni in aperto, la denominazione/l'identificativo e il dosaggio/l'attività biologica;

c) il numero di lotto o di codice che identifica il contenuto e l'operazione di imballaggio;

d) un codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e lo sponsor se questo dato non è fornito altrove;

e) il numero di identificazione del soggetto/numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita;

f) il nome dello sperimentatore [(se non compreso tra i dati di cui alla lettera a) o d)];

g) le indicazioni per l'uso (è possibile un rimando al foglietto illustrativo o ad altra documentazione esplicativa destinati al soggetto o alla persona che somministra il medicinale);

h) la dicitura "esclusivamente per uso nella sperimentazione clinica" o formulazione analoga;

i) le condizioni di conservazione;

j) il periodo di validità (data limite di utilizzo, data di scadenza o periodo di "retest" a seconda dei casi) nel formato mese/anno e in modo da evitare qualsiasi ambiguità;

k) la dicitura "tenere fuori dalla portata dei bambini", salvo nel caso di medicinale destinato a sperimentazioni cliniche nelle quali non sia prevista l'assunzione domiciliare da parte dei soggetti.

2. È possibile avvalersi di segni o pittogrammi per chiarire alcune delle informazioni sopraelencate. Si possono riportare informazioni aggiuntive, avvertenze o istruzioni per la manipolazione.

3. L'indirizzo e il numero di telefono del referente principale non devono necessariamente comparire sull'etichetta qualora i soggetti abbiano ricevuto un foglio o un documento su cui figurino questi dati e siano stati informati che devono portarli sempre con sé.

1.2. Etichettatura limitata del confezionamento primario

1.2.1. Confezionamento primario e imballaggio esterno forniti insieme

4. Se il medicinale è fornito al soggetto o alla persona che somministra la terapia contenuto in un imballaggio esterno e in un confezionamento primario destinati a rimanere uniti e se l'imballaggio esterno reca i dati di cui alla sezione 1.1., sul confezionamento primario (o sul dispositivo dosatore sigillato della confezione primaria) figurano le seguenti informazioni:

a) il nome del referente principale;

b) la forma farmaceutica, la via di somministrazione (questa informazione può essere omessa nel caso delle forme di dosaggio solide orali), la quantità di unità di dosaggio e, nel caso delle sperimentazioni in aperto, la denominazione/l'identificativo e il dosaggio/l'attività biologica;

c) il numero di lotto e/o di codice che identifica il contenuto e l'operazione di imballaggio;

d) un codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e lo sponsor se questo dato non è fornito altrove;

e) il numero di identificazione del soggetto/numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita.

1.2.2. Confezionamenti primari di piccole dimensioni

5. Se il confezionamento primario si presenta sotto forma di "blister" o di piccole unità, come le fiale, su cui non è possibile far figurare i dati di cui alla sezione 1.1., l'imballaggio esterno reca un'etichetta che riporta tali dati. Il confezionamento primario reca i seguenti dati:

a) il nome del referente principale;

b) la via di somministrazione (questa informazione può essere omessa nel caso delle forme di dosaggio solide orali) e, nel caso delle sperimentazioni in aperto, la denominazione/l'identificativo e il dosaggio/l'attività biologica;

c) il numero di lotto o di codice che identifica il contenuto e l'operazione di imballaggio;

d) un codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e lo sponsor se questo dato non è fornito altrove;

e) il numero di identificazione del soggetto/numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita.

2. MEDICINALI AUSILIARI NON AUTORIZZATI

6. Sul confezionamento primario e sull'imballaggio esterno figurano i seguenti dati:

a) il nome del referente principale;

b) la denominazione del medicinale, seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

c) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità di somministrazione;

d) un codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare il sito di sperimentazione, lo sperimentatore e il soggetto.

3. ETICHETTATURA AGGIUNTIVA PER I MEDICINALI AUTORIZZATI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE

7. Sul confezionamento primario e sull'imballaggio esterno figurano i seguenti dati:

a) il nome del referente principale;

b) un codice di riferimento della sperimentazione che consenta di identificare il sito di sperimentazione, lo sperimentatore e il soggetto.

4. INFORMAZIONE SOSTITUTIVA

8. I dati di cui alle sezioni 1, 2 e 3 possono essere omessi e sostituiti ricorrendo ad altri mezzi (ad es., l'uso di un sistema elettronico centralizzato di randomizzazione, l'uso di un sistema informativo centralizzato), purché non siano compromesse la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati. Questa scelta è giustificata nel protocollo.

ALLEGATO V
Tavola di concordanza

Direttiva 2001/20/CE	Il presente regolamento
Articolo 1, paragrafo 1	Articolo 1 e articolo 2, primo comma, e secondo comma, punti 1, 2 e 4
Articolo 1, paragrafo 2	Articolo 2, secondo comma, punto 26
Articolo 1, paragrafo 3, primo comma	-
Articolo 1, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 44, terzo comma
Articolo 1, paragrafo 4	Articolo 44, secondo comma
Articolo 2	Articolo 2
Articolo 3, paragrafo 1	-
Articolo 3, paragrafo 2	Articoli 4 e 28, articolo 29, primo comma, e articolo 72
Articolo 3, paragrafo 3	-
Articolo 3, paragrafo 4	Articolo 29, paragrafo 3
Articolo 4	Articoli 28 e 31, e articolo 10, paragrafo 1
Articolo 5	Articoli 28 e 30, e articolo 10, paragrafo 2
Articolo 6	Articoli da 4 a 14
Articolo 7	Articoli da 4 a 14
Articolo 8	-
Articolo 9	Articoli da 4 a 14
Articolo 10, lettera a)	Articoli da 15 a 24
Articolo 10, lettera b)	Articolo 51
Articolo 10, lettera c)	Articoli 34 e 35
Articolo 11	Articolo 78
Articolo 12	Articolo 74
Articolo 13, paragrafo 1	Articolo 58, paragrafi da 1 a 4
Articolo 13, paragrafo 2	Articolo 58, paragrafo 2

Articolo 13, paragrafo 3, primo comma	Articolo 59, paragrafo 1, e articolo 60, paragrafi 1 e 3
Articolo 13, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 60, paragrafo 1
Articolo 13, paragrafo 3, terzo comma	-
Articolo 13, paragrafo 4	Articolo 59, paragrafo 2
Articolo 13, paragrafo 5	-
Articolo 14	Articoli da 63 a 67
Articolo 15	Articolo 75
Articolo 16	Articolo 37
Articolo 17, paragrafo 1, lettere da a) a c)	Articolo 38
Articolo 17, paragrafo 1, lettera d)	-
Articolo 17, paragrafo 2	Articolo 39
Articolo 17, paragrafo 3, lettera a)	-
Articolo 17, paragrafo 3, lettera b)	Articolo 40, paragrafo 1
Articolo 18	-
Articolo 19, primo comma, prima frase	Articolo 71
Articolo 19, primo comma, seconda frase	Articolo 70
Articolo 19, secondo comma	Articolo 88
Articolo 19, terzo comma	-
Articolo 20	-
Articolo 21	Articolo 84
Articolo 22	-
Articolo 23	-
Articolo 24	-

SCHEDA FINANZIARIA LEGISLATIVA

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA/INIZIATIVA

1.1. Titolo della proposta/iniziativa

1.2. Settore/settori interessati nella struttura ABM/ABB

1.3. Natura della proposta/iniziativa

1.4. Obiettivi

1.5. Motivazione della proposta/iniziativa

1.6. Durata e incidenza finanziaria

1.7. Modalità di gestione previste

2. MISURE DI GESTIONE

2.1. Disposizioni in materia di monitoraggio e di relazioni

2.2. Sistema di gestione e di controllo

2.3. Misure di prevenzione delle frodi e delle irregolarità

3. INCIDENZA FINANZIARIA PREVISTA DELLA PROPOSTA/INIZIATIVA

3.1. Rubrica/rubriche del quadro finanziario pluriennale e linea/linee di bilancio di spesa interessate

3.2. Incidenza prevista sulle spese

3.2.1. Sintesi dell'incidenza prevista sulle spese

3.2.2. Incidenza prevista sugli stanziamenti operativi

3.2.3. Incidenza prevista sugli stanziamenti di natura amministrativa

3.2.4. Compatibilità con il quadro finanziario pluriennale attuale

3.2.5. Partecipazione di terzi al finanziamento

3.3. Incidenza prevista sulle entrate

SCHEDA FINANZIARIA LEGISLATIVA

1. CONTESTO DELLA PROPOSTA/INIZIATIVA

1.1. Titolo della proposta/iniziativa

Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE

1.2. Settore/settori interessati nella struttura ABM/ABB[29]

Sanità pubblica.

I costi saranno coperti con la dotazione del programma "Salute per la crescita" per il periodo 2014-2020.

1.3. Natura della proposta/iniziativa

X La proposta/iniziativa riguarda **una nuova azione**

☐ La proposta/iniziativa riguarda **una nuova azione a seguito di un progetto pilota/un'azione preparatoria**[30]

☐ La proposta/iniziativa riguarda **la proroga di un'azione esistente**

☐ La proposta/iniziativa riguarda **un'azione riorientata verso una nuova azione**

1.4. Obiettivi

1.4.1. Obiettivo/obiettivi strategici pluriennali della Commissione oggetto della proposta/iniziativa

La proposta mira a promuovere la sanità pubblica e la ricerca nell'UE mediante norme armonizzate in materia di autorizzazione e conduzione delle sperimentazioni cliniche.

1.4.2. Obiettivo/obiettivi specifici e attività ABM/ABB interessate

Obiettivo specifico n. 1: "portale UE" e "banca dati UE" per la presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e per il follow-up.

Obiettivo specifico n. 2: aggiornamento del "modulo *Clinical Trial*" dell'attuale banca dati EudraVigilance per garantire il trattamento delle comunicazioni sulla sicurezza durante le sperimentazioni cliniche.

---

29 ABM: Activity Based Management (gestione per attività) – ABB: Activity Based Budgeting (bilancio per attività).

30 A norma dell'articolo 49, paragrafo 6, lettera a) o b), del regolamento finanziario.

Obiettivo specifico n. 3: un sistema di cooperazione tra gli Stati membri per la valutazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Obiettivo specifico n. 4: un meccanismo per le "ispezioni di sistema" dei sistemi di regolamentazione della sperimentazione clinica dei paesi terzi.

Attività ABM/ABB interessate

Sanità pubblica

1.4.3. Risultati e incidenza previsti

Precisare gli effetti che la proposta/iniziativa dovrebbe avere sui beneficiari/gruppi interessati.

Effetti sugli sponsor delle sperimentazioni cliniche (sia "sponsor industriali" sia "sponsor non commerciali"): riduzione degli oneri amministrativi di presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e a modifiche sostanziali.

Effetti sui pazienti e sui sistemi sanitari: accesso più rapido a medicinali e trattamenti nuovi e innovativi.

1.4.4. Indicatori di risultato e di incidenza

Precisare gli indicatori che permettono di seguire la realizzazione della proposta/iniziativa.

- Numero delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica nell'UE e numero di soggetti;
- numero delle domande di autorizzazione a sperimentazioni cliniche multinazionali nell'UE e numero di soggetti;
- numero di giorni tra la definizione del protocollo e l'"arruolamento del primo paziente"; e
- livello dei costi amministrativi che rappresentano un onere amministrativo e dei costi operativi delle sperimentazioni cliniche condotte nell'UE;
- numero di sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'UE per ottenere i dati indicati nella domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica o nella domanda di autorizzazione di un medicinale.

1.5. Motivazione della proposta/iniziativa

1.5.1. Necessità da coprire nel breve e lungo termine

La direttiva sulla sperimentazione clinica è criticata da tutte le parti interessate (dai pazienti ai ricercatori e all'industria del settore) che la considerano responsabile di aver provocato una grave contrazione della capacità dell'UE di attrarre la ricerca orientata al paziente e gli studi affini. In effetti, il numero di domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica nell'UE è diminuito passando da 5 028 (nel 2007) a 4 400 nel 2011. Questa tendenza riduce notevolmente la competitività

europea nel campo della ricerca clinica e ha, di conseguenza, un impatto negativo sullo sviluppo di trattamenti e medicinali nuovi e innovativi.

Occorre contrastare questa tendenza e rispondere a queste critiche.

1.5.2. Valore aggiunto dell'intervento dell'Unione europea

Grazie all'armonizzazione delle norme è possibile fare riferimento ai risultati e alle conclusioni di sperimentazioni cliniche nelle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale nell'Unione, nonché nelle successive modifiche ed estensioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Ciò ha un'estrema importanza nel caso delle sperimentazioni cliniche, in quanto in pratica ogni sperimentazione clinica di dimensioni importanti è effettuata in più di uno Stato membro.

Un altro fattore da considerare è che i medicinali destinati alle prove di ricerca e sviluppo sono esclusi dal campo di applicazione del codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Tali medicinali possono essere stati fabbricati in uno Stato membro diverso da quello in cui si conduce la sperimentazione clinica. Essi non beneficiano pertanto del diritto derivato dell'Unione, che garantisce la loro libera circolazione e nel contempo un livello di protezione elevato della salute umana.

1.5.3. Insegnamenti tratti da esperienze analoghe

Dal 1975 esistono, nel settore della regolamentazione dei medicinali, meccanismi per facilitare l'autorizzazione di un medicinale nel mercato interno. Si è trattato di un'esperienza di grande successo e alcuni elementi dell'iniziativa attuale si fondano sull'esperienza acquisita nel campo dell'autorizzazione dei medicinali.

D'altra parte, però, la direttiva sulla sperimentazione clinica del 2001, che non ha previsto alcun meccanismo di cooperazione tra gli Stati membri, è stata, sotto certi aspetti, un esempio negativo che non va seguito.

1.5.4. Coerenza ed eventuale sinergia con altri strumenti pertinenti

Si prevede una sinergia con la revisione della normativa sui "dispositivi medici", che contempla per le "indagini cliniche" (ossia la ricerca clinica sui dispositivi medici) un "portale UE" analogo a quello in programma per le sperimentazioni cliniche.

1.6. Durata e incidenza finanziaria

☐ Proposta/iniziativa di **durata limitata**

– ☐ Proposta/iniziativa in vigore a decorrere dal [GG/MM]AAAA fino al [GG/MM]AAAA

– ☐ Incidenza finanziaria dal AAAA al AAAA

Proposta/iniziativa di **durata illimitata**

– Attuazione con un periodo di avviamento dal 2014 al 2016 (il periodo di avviamento è il periodo compreso tra la data di entrata in vigore del regolamento, che coincide con il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione, e la data di applicazione del medesimo. In tale lasso di tempo la Commissione deve adottare tutte le misure di esecuzione in modo da garantire la funzionalità del regolamento a decorrere dalla sua data di applicazione);

– seguito da un funzionamento a pieno ritmo.

1.7. Modalità di gestione prevista[31]

X **Gestione centralizzata diretta** da parte della Commissione

☐ **Gestione centralizzata indiretta** con delega delle funzioni di esecuzione a:

– ☐ agenzie esecutive

– ☐ organismi creati dalle Comunità[32]

– ☐ organismi pubblici nazionali/organismi investiti di attribuzioni di servizio pubblico

– ☐ persone incaricate di attuare azioni specifiche di cui al titolo V del trattato sull'Unione europea, che devono essere indicate nel pertinente atto di base ai sensi dell'articolo 49 del regolamento finanziario

☐ **Gestione concorrente** con gli Stati membri

☐ **Gestione decentrata** con paesi terzi

☐ **Gestione congiunta** con organizzazioni internazionali (***specificare***)

Se è indicata più di una modalità, fornire ulteriori informazioni alla voce "Osservazioni".

Osservazioni

---

[31] Le spiegazioni sulle modalità di gestione e i riferimenti al regolamento finanziario sono disponibili sul sito BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html.

[32] A norma dell'articolo 185 del regolamento finanziario.

2. MISURE DI GESTIONE

2.1. Disposizioni in materia di monitoraggio e di relazioni

Precisare frequenza e condizioni.

La Commissione ha istituito meccanismi per collaborare con gli Stati membri al monitoraggio dell'attuazione dell'acquis dell'UE nel settore della regolamentazione delle sperimentazioni farmaceutiche e cliniche. Sarà, in particolare, il comitato farmaceutico a costituire la sede per il monitoraggio e la valutazione dell'applicazione del nuovo regolamento.

2.2. Sistema di gestione e di controllo

2.2.1. Rischi individuati

Il portale UE diventa troppo complesso e non soddisfa più le esigenze degli utilizzatori (Stati membri e sponsor). In tal caso il portale UE non conseguirebbe l'obiettivo di semplificazione che intende raggiungere.

2.2.2. Modalità di controllo previste

Contatti stretti e regolari con gli sviluppatori del portale UE.

Riunioni periodiche con le parti interessate e con gli Stati membri per fare in modo che il portale UE soddisfi le esigenze degli utilizzatori.

2.3. Misure di prevenzione delle frodi e delle irregolarità

Precisare le misure di prevenzione e di tutela in vigore o previste.

Oltre all'applicazione di tutti i meccanismi normativi di controllo, la DG SANCO metterà a punto una strategia antifrode, conforme alla nuova strategia antifrode della Commissione (CAFS) adottata il 24 giugno 2011, per garantire, fra l'altro, che i suoi controlli antifrode interni siano pienamente in linea con la CAFS e che l'approccio alla gestione del rischio di frodi sia teso a individuare i settori a rischio di frode e a trovare le risposte adeguate. Se necessario, saranno istituiti gruppi in rete e strumenti informatici idonei per lo studio dei casi di frode relativi alle attività finanziarie di esecuzione del regolamento sulle sperimentazioni cliniche. Saranno adottate varie misure come ad esempio le seguenti:

- le decisioni, le convenzioni e i contratti derivanti dalle attività finanziarie di esecuzione del regolamento sulle sperimentazioni cliniche legittimeranno espressamente la Commissione, incluso l'OLAF, e la Corte dei conti a condurre audit, controlli sul posto e ispezioni;

- durante la fase di valutazione di un invito a presentare proposte o di una gara d'appalto, la posizione dei candidati e degli offerenti è valutata secondo i criteri di esclusione pubblicati, sulla base di dichiarazioni e del sistema di allarme preventivo;

- le norme che disciplinano l'ammissibilità dei costi saranno semplificate, conformemente a quanto disposto dal regolamento finanziario;

- una formazione in materia di frodi e irregolarità verrà erogata regolarmente a tutto il personale che partecipa alla gestione dei contratti, nonché ai revisori e ai controllori preposti alle verifiche sul posto delle dichiarazioni dei beneficiari.

3. INCIDENZA FINANZIARIA PREVISTA DELLA PROPOSTA/INIZIATIVA

3.1. Rubrica/rubriche del quadro finanziario pluriennale e linea/linee di bilancio di spesa interessate

- Linee di bilancio di spesa esistenti

Secondo l'ordine delle rubriche del quadro finanziario pluriennale e delle linee di bilancio.

Rubrica del quadro finanziario pluriennale	Linea di bilancio	Natura della spesa	Partecipazione			
	Numero [Denominazione: Programma di sanità pubblica]	Diss./Non diss.[33]	di paesi EFTA[34]	di paesi candidati[35]	di paesi terzi	ai sensi dell'articolo 18, paragrafo 1, lettera a bis), del regolamento finanziario
3B	17.03.XX	Diss./~~Non diss.~~	~~Sì~~/No	~~Sì~~/No	~~Sì~~/No	~~Sì~~/No

- Nuove linee di bilancio di cui è chiesta la creazione

Secondo l'ordine delle rubriche del quadro finanziario pluriennale e delle linee di bilancio.

Rubrica del quadro finanziario pluriennale	Linea di bilancio	Natura della spesa	Partecipazione			
	Numero [Denominazione…...….]	Diss./Non diss.	di paesi EFTA	di paesi candidati	di paesi terzi	ai sensi dell'articolo 18, paragrafo 1, lettera a bis), del regolamento finanziario
[…]	[XX.YY.YY.YY] […]	[…]	Sì/No	Sì/No	Sì/No	Sì/No

33 Diss. = Stanziamenti dissociati / Non diss. = Stanziamenti non dissociati.
34 EFTA: Associazione europea di libero scambio.
35 Paesi candidati e, se del caso, paesi potenziali candidati dei Balcani occidentali.

3.2. Incidenza prevista sulle spese

3.2.1. Sintesi dell'incidenza prevista sulle spese

EUR

Rubrica del quadro finanziario pluriennale:	Numero 3B	Programma di sanità pubblica

DG: SANCO			Anno 2014[36]	Anno 2015	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020 e successivi	**TOTALE**
• Stanziamenti operativi										
Numero della linea di bilancio: 17.03.XX	Impegni	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Pagamenti	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
Numero della linea di bilancio	Impegni	(1a)								
	Pagamenti	(2a)								
Stanziamenti di natura amministrativa finanziati dalla dotazione di programmi specifici[37]										
Numero della linea di bilancio 17.01.04.02		(3)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTALE degli stanziamenti per la DG SANCO	Impegni	=1+1a +3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Pagamenti	=2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

[36] Tutti i prezzi sono prezzi attuali.

[37] Assistenza tecnica e/o amministrativa e spese di sostegno all'attuazione di programmi e/o azioni dell'UE (ex linee "BA"), ricerca indiretta, ricerca diretta.

• TOTALE degli stanziamenti operativi	Impegni	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	**2 959 000**
	Pagamenti	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	**2 959 000**
• TOTALE degli stanziamenti di natura amministrativa finanziati dalla dotazione di programmi specifici		(6)	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**
TOTALE degli stanziamenti per la RUBRICA SANCO del quadro finanziario pluriennale	Impegni		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	**3 693 000**
	Pagamenti		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	**3 693 000**

Se la proposta/iniziativa incide su più rubriche:

• TOTALE degli stanziamenti operativi	Impegni	(4)								
	Pagamenti	(5)								
• TOTALE degli stanziamenti di natura amministrativa finanziati dalla dotazione di programmi specifici		(6)								
TOTALE degli stanziamenti per le RUBRICHE da 1 a 4 del quadro finanziario pluriennale (importo di riferimento)	Impegni	=4+ 6								
	Pagamenti	=5+ 6								

Rubrica del quadro finanziario pluriennale:	**5**	"Spese amministrative"

EUR

		Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020 e successivi	**TOTALE**
DG: SANCO									
• Risorse umane[38]		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[39]
• Altre spese amministrative				**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
TOTALE DG SANCO[40]	Stanziamenti			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

TOTALE degli stanziamenti per la RUBRICA 5 del quadro finanziario pluriennale[41]	(Totale impegni = Totale pagamenti)			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

EUR

[38] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP alla data di applicazione) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO.**

[39] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale" della rubrica 5.**

[40] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale DG SANCO".**

[41] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale" della rubrica 5.**

		Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020 e successivi	**TOTALE**
TOTALE degli stanziamenti per le RUBRICHE da 1 a 5 del quadro finanziario pluriennale	Impegni	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	**4 144 000**
	Pagamenti	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	**4 144 000**

3.2.2. Incidenza prevista sugli stanziamenti operativi

– ☐ La proposta/iniziativa non comporta l'utilizzazione di stanziamenti operativi

– X La proposta/iniziativa comporta l'utilizzazione di stanziamenti operativi, come spiegato di seguito:

Stanziamenti di impegno in EUR

Specificare gli obiettivi e i risultati			Anno 2014		Anno 2015		Anno 2016		Anno 2017		Anno 2108		Anno 2019		Anno 2020 e successivi		**TOTALE**	
			RISULTATI															
⇩	Tipo di risultato	Costo medio del risultato	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero di risultati	Costo	Numero totale di risultati	Costo totale
OBIETTIVO SPECIFICO 1 "Portale UE" e "banca dati UE" per la presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e per il follow-up																		
- Risultato	Portale informatico		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
Totale parziale Obiettivo specifico 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 359 000
OBIETTIVO SPECIFICO 2 Aggiornamento del "modulo *Clinical Trial*" dell'attuale banca dati EudraVigilance per garantire l'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza durante le sperimentazioni cliniche																		
- Risultato	Aggiornamento		1	300 0	1	300 0											2	600 000

informatico			00		00												
Totale parziale Obiettivo specifico 2			1	300 000	1	300 000										2	600 000
- Risultato	Riunioni																
- Risultato	"Ispezioni di sistema"																
COSTO TOTALE			2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 959 000

3.2.3. Incidenza prevista sugli stanziamenti di natura amministrativa

3.2.3.1. Sintesi

– ☐ La proposta/iniziativa non comporta l'utilizzazione di stanziamenti amministrativi

– X La proposta/iniziativa comporta l'utilizzazione di stanziamenti amministrativi, come spiegato di seguito:

	Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020 e successivi	**TOTALE**
RUBRICA 5 del quadro finanziario pluriennale								
Risorse umane[42]	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	**4 730 000**[43]
Altre spese amministrative			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**
Totale parziale RUBRICA 5 del quadro finanziario pluriennale[44]			**87 000**	**88 000**	**90 000**	**92 000**	**94 000**	**451 000**

Esclusa la RUBRICA 5[45] **del quadro finanziario pluriennale**								
Risorse umane								
Altre spese di natura	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**

[42] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO.**

[43] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale parziale" della rubrica 5.**

[44] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale parziale" della rubrica 5.**

[45] Assistenza tecnica e/o amministrativa e spese di sostegno all'attuazione di programmi e/o azioni dell'UE (ex linee "BA"), ricerca indiretta, ricerca diretta.

amministrativa								
Totale parziale esclusa la RUBRICA 5 del quadro finanziario pluriennale	**57 000**	**58 000**	**119 000**	**121 000**	**124 000**	**126 000**	**129 000**	**734 000**

TOTALE[46]	**57 000**	**58 000**	**206 000**	**209 000**	**214 000**	**218 000**	**223 000**	**1 185 000**

[46] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO. Di conseguenza i costi per le risorse umane non vengono computati nel "totale" delle spese amministrative.**

3.2.3.2. Fabbisogno previsto di risorse umane

– X La proposta/iniziativa non comporta l'utilizzazione di risorse umane[47]

– ☐ La proposta/iniziativa comporta l'utilizzazione di risorse umane, come spiegato di seguito:

–		Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016	Anno 2017	Anno 2018	Anno 2019	Anno 2020 e successivi	TOTALE
17 01 01 01 (in sede e negli uffici di rappresentanza della Commissione)[48]		1,75 ETPc	1,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	6,75 ETP	
XX 01 01 02 (nelle delegazioni)									
XX 01 05 01 (ricerca indiretta)									
10 01 05 01 (ricerca diretta)									
XX 01 02 01 (AC, END e INT della dotazione globale)									
XX 01 02 02 (AC, AL, END, INT e JED nelle delegazioni)									
XX 01 04 ***yy***[49]	- in sede[50]								
	- nelle delegazioni								
XX 01 05 02 (AC, END e INT – Ricerca indiretta)									
10 01 05 02 (AC, END e INT – Ricerca diretta)									
Altre linee di bilancio (specificare)									
TOTALE									

XX è il settore o il titolo di bilancio interessato.

Il fabbisogno di risorse umane è coperto dal personale della DG già assegnato alla gestione dell'azione e/o riassegnato all'interno della stessa DG, integrato dall'eventuale dotazione supplementare concessa alla DG responsabile nell'ambito della procedura annuale di assegnazione, tenendo conto dei vincoli di bilancio.

Descrizione dei compiti da svolgere:

Funzionari e agenti temporanei	Questioni generali connesse alla procedura di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Preparazione, presidenza e follow-up del gruppo di esperti. "Ispezioni di sistema" nei paesi terzi.

[47] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO.**

[48] **In base alla relazione sulla valutazione d'impatto, il fabbisogno di risorse umane aggiuntive (1,75 ETP + 5 ETP) sarà soddisfatto attraverso la riassegnazione di personale all'interno della DG SANCO.**

[49] Sottomassimale per il personale esterno previsto dagli stanziamenti operativi (ex linee "BA").

[50] Principalmente per i fondi strutturali, il Fondo europeo agricolo per lo sviluppo rurale (FEASR) e il Fondo europeo per la pesca (FEP).

Personale esterno	

3.2.4. Compatibilità con il quadro finanziario pluriennale attuale

– X La proposta/iniziativa è compatibile con il quadro finanziario pluriennale 2014-2020.

– ☐ La proposta/iniziativa implica una riprogrammazione della pertinente rubrica del quadro finanziario pluriennale.

Spiegare la riprogrammazione richiesta, precisando le linee di bilancio interessate e gli importi corrispondenti.

– ☐ La proposta/iniziativa richiede l'applicazione dello strumento di flessibilità o la revisione del quadro finanziario pluriennale[51].

Spiegare la necessità, precisando le rubriche e le linee di bilancio interessate e gli importi corrispondenti.

3.2.5. Partecipazione di terzi al finanziamento

– La proposta/iniziativa non prevede il cofinanziamento da parte di terzi

– La proposta/iniziativa prevede il cofinanziamento indicato di seguito:

Stanziamenti in Mio EUR (al terzo decimale)

	Anno **N**	Anno **N+1**	Anno **N+2**	Anno **N+3**	inserire gli anni necessari per evidenziare la durata dell'incidenza (cfr. punto 1.6)			Totale
Specificare l'organismo di cofinanziamento								
TOTALE stanziamenti cofinanziati								

[51] Cfr. punti 19 e 24 dell'Accordo interistituzionale.

3.3. Incidenza prevista sulle entrate

– X La proposta/iniziativa non ha alcuna incidenza finanziaria sulle entrate.