

## I

(Atti legislativi)

## REGOLAMENTI

### REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 16 aprile 2014

sulla 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 europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo <sup>(1)</sup>,

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria <sup>(2)</sup>,

considerando quanto segue:

- (1) In una sperimentazione clinica si dovrebbero tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti nonché produrre dati affidabili e robusti. Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi.
- (2) Per consentire un controllo indipendente del rispetto di tali principi, una sperimentazione clinica dovrebbe essere soggetta ad autorizzazione preventiva.
- (3) È necessario chiarire l'attuale definizione di sperimentazione clinica, quale contenuta nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup>. A tal fine, è opportuno 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 al diritto dell'Unione che disciplina i medicinali ed è basata sulla dicotomia tra «sperimentazione clinica» e «studio non interventistico».
- (4) La direttiva 2001/20/CE mira a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione. Tuttavia, l'esperienza dimostra che l'obiettivo di un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche è stato raggiunto solo in parte, con conseguenti difficoltà, in particolare, nella conduzione di una data sperimentazione clinica in diversi Stati membri. Lo sviluppo scientifico indica

<sup>(1)</sup> GU C 44 del 15.2.2013, pag. 99.

<sup>(2)</sup> Posizione del Parlamento europeo del 3 aprile 2014 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 14 aprile 2014.

<sup>(3)</sup> Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano (GUL 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

tuttavia che in futuro le sperimentazioni cliniche saranno orientate verso popolazioni di pazienti più specifiche, ad esempio sottogruppi identificati mediante informazioni genomiche. Per coinvolgere un numero sufficiente di pazienti in tali sperimentazioni cliniche può risultare necessaria la partecipazione di molti o di tutti gli Stati membri. Le nuove procedure per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche dovrebbero incentivare la partecipazione del maggior numero di Stati membri possibile. Pertanto, al fine di semplificare le procedure di presentazione di un fascicolo di domanda per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, si dovrebbe evitare la presentazione multipla di informazioni in gran parte identiche, sostituendola con la presentazione di un solo fascicolo di domanda a tutti gli Stati membri interessati mediante un unico portale. Poiché le sperimentazioni cliniche realizzate in un solo Stato membro sono ugualmente importanti per la ricerca clinica europea, anche il fascicolo di domanda per simili sperimentazioni cliniche dovrebbe essere presentato tramite tale portale unico.

- (5) Per quanto riguarda la direttiva 2001/20/CE, l'esperienza indica anche che la forma giuridica del regolamento presenterebbe determinati vantaggi per promotori e sperimentatori, ad esempio nel contesto delle sperimentazioni cliniche che si svolgono in più di uno Stato membro in quanto potranno avvalersi delle sue disposizioni direttamente, oltre che nell'ambito delle comunicazioni in materia di sicurezza e dell'etichettatura dei medicinali sperimentali. Le divergenze a livello di impostazione tra i vari Stati membri rimarranno così minime.
- (6) Gli Stati membri interessati dovrebbero cooperare alla valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Tale cooperazione non dovrebbe riguardare gli aspetti di carattere intrinsecamente nazionale come il consenso informato.
- (7) Onde evitare ritardi amministrativi nell'avvio di una sperimentazione clinica, la procedura da utilizzare dovrebbe essere flessibile ed efficiente senza compromettere la sicurezza dei pazienti o la salute pubblica.
- (8) I termini per la valutazione di un fascicolo di domanda di autorizzazione alle sperimentazioni cliniche dovrebbero essere sufficienti da consentirne la valutazione, garantendo nel contempo un rapido accesso a nuovi trattamenti innovativi e che l'Unione rimanga attrattiva come luogo di conduzione di sperimentazioni cliniche. In tale contesto la direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di autorizzazione tacita. Tale concetto andrebbe mantenuto per assicurare il rispetto dei termini. Qualora insorga una crisi in tema di salute pubblica, gli Stati membri dovrebbero avere la possibilità di valutare e autorizzare rapidamente una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Non dovrebbero pertanto essere stabiliti termini minimi per l'approvazione.
- (9) È opportuno incentivare le sperimentazioni cliniche per lo sviluppo di medicinali orfani quali definiti nel regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup> e di medicinali destinati a soggetti affetti da malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali che colpiscono non più di una persona su 50 000 nell'Unione (malattie ultra-rare).
- (10) Gli Stati membri dovrebbero valutare in maniera efficiente ed entro i termini fissati tutte le domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica. Una valutazione rapida ma approfondita è particolarmente importante per le sperimentazioni cliniche riguardanti condizioni cliniche fortemente debilitanti e/o potenzialmente letali per le quali non esistono, o esistono solo in misura limitata, opzioni terapeutiche, come nel caso delle malattie rare e ultra-rare.
- (11) Il rischio per la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica è principalmente imputabile a due fattori: il medicinale sperimentale 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 nei casi in cui il medicinale sperimentale è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio, vale a dire che le sue qualità, sicurezza ed efficacia sono già state valutate nel corso della procedura per l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, qualora tale prodotto non sia utilizzato in conformità dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'uso in questione si basa su prove di efficacia ed è supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tale prodotto, e 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, e quindi nell'ottimizzazione dell'utilizzo dei medicinali, che a sua volta contribuisce ad assicurare un elevato livello di salute pubblica. Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali. Al fine di garantire la sicurezza dei soggetti esse dovrebbero tuttavia essere soggette alla medesima procedura di domanda applicabile a qualunque altra sperimentazione clinica. Le pubblicazioni scientifiche a supporto della sicurezza e dell'efficacia di un medicinale sperimentale non utilizzato in conformità delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono comprendere dati di elevata qualità pubblicati su riviste scientifiche nonché protocolli di trattamento nazionali, regionali o istituzionali, relazioni di valutazione delle tecnologie sanitarie o altre appropriate evidenze.

<sup>(1)</sup> 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).

- (12) La raccomandazione del Consiglio dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici (OCSE) sulla governance delle sperimentazioni cliniche del 10 dicembre 2012 ha introdotto in proposito diverse categorie di rischio. Queste ultime sono compatibili con le categorie di sperimentazioni cliniche definite nel presente regolamento, dal momento che le categorie A e B(1) dell'OCSE corrispondono alla definizione di «sperimentazione clinica a basso livello di intervento» quale stabilita nel presente regolamento, mentre le categorie B(2) e C dell'OCSE corrispondono alla definizione di «sperimentazione clinica» quale stabilita nel presente regolamento.
- (13) La valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica dovrebbe esaminare in particolare i benefici previsti a livello terapeutico e di sanità pubblica («rilevanza»), nonché i rischi e gli inconvenienti prevedibili per il soggetto. Per quanto riguarda la rilevanza, si dovrebbe tenere conto di diversi aspetti, inclusa l'eventualità che la sperimentazione clinica sia stata raccomandata o imposta dalle autorità regolatorie incaricate di valutare i medicinali e di autorizzarne l'immissione in commercio nonché l'effettiva giustificazione di endpoint surrogati eventualmente utilizzati.
- (14) Salvo diversa disposizione motivata nel protocollo, i soggetti che partecipano a una sperimentazione clinica dovrebbero essere rappresentativi dei gruppi della popolazione, ad esempio i gruppi per sesso ed età, che siano tra i possibili utilizzatori del medicinale oggetto della sperimentazione clinica.
- (15) Per migliorare i trattamenti disponibili per i gruppi vulnerabili, ad esempio i pazienti fragili o gli anziani e le persone affette da patologie croniche multiple o da disturbi mentali, è opportuno che i medicinali che hanno verosimilmente un valore clinico significativo siano sottoposti a studi completi atti a individuarne gli effetti su detti gruppi specifici, anche per quanto concerne i requisiti connessi alle caratteristiche specifiche, alla protezione della salute e al benessere dei soggetti appartenenti ai gruppi in questione.
- (16) La procedura di autorizzazione dovrebbe prevedere la possibilità di prorogare il termine per la valutazione per consentire al promotore di rispondere alle domande o alle osservazioni sollevate nel corso della valutazione del fascicolo di domanda. Inoltre dovrebbe essere garantito che, entro il periodo di proroga, vi sia sempre tempo sufficiente per valutare le informazioni aggiuntive presentate.
- (17) L'autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica dovrebbe considerare tutti gli aspetti concernenti la tutela dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati. Tale autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica dovrebbe pertanto essere oggetto di un'unica decisione amministrativa dello Stato membro interessato.
- (18) La facoltà di stabilire quali siano l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei comitati etici entro i termini per l'autorizzazione a detta sperimentazione clinica previsti nel presente regolamento dovrebbe essere lasciata allo Stato membro interessato. Tali decisioni rientrano nell'organizzazione interna di ciascuno Stato membro. In sede di determinazione dell'organismo o degli organismi appropriati gli Stati membri dovrebbero assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti. Essi dovrebbero altresì assicurare la disponibilità delle competenze necessarie. In base agli orientamenti internazionali la valutazione dovrebbe essere tuttavia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone collettivamente in possesso delle qualifiche e dell'esperienza necessarie. Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento.
- (19) La valutazione delle domande di autorizzazione a sperimentazioni cliniche dovrebbe essere realizzata sulla base di adeguate competenze. È opportuno prendere in considerazione competenze specialistiche in sede di valutazione di sperimentazioni cliniche riguardanti soggetti che vivono situazioni di emergenza, minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento e, se del caso, altri particolari gruppi di popolazione appositamente individuati come gli anziani o le persone affette da malattie rare e ultra-rare.
- (20) In pratica, i promotori non sempre dispongono di tutte le informazioni necessarie alla presentazione di una domanda completa di autorizzazione a una sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri in cui sarà infine condotta una sperimentazione clinica. I promotori dovrebbero avere la possibilità di presentare domande esclusivamente sulla base di documenti valutati congiuntamente dagli Stati membri in cui la sperimentazione clinica sarà ipoteticamente condotta.
- (21) Il promotore dovrebbe avere la possibilità di revocare la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica. Per assicurare un funzionamento affidabile della procedura di valutazione, dovrebbe tuttavia essere possibile ritirare una domanda di autorizzazione esclusivamente per un'intera sperimentazione clinica. A seguito del ritiro di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica i promotori dovrebbero avere la possibilità di ripresentarla nuovamente in un secondo momento.

- (22) In pratica, per raggiungere gli obiettivi di arruolamento o per altri motivi, i promotori potrebbero essere interessati a estendere una sperimentazione clinica ad altri Stati membri successivamente all'autorizzazione iniziale della sperimentazione clinica. È opportuno 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.
- (23) Le sperimentazioni cliniche sono generalmente soggette a numerose modifiche successivamente alla loro autorizzazione. Tali modifiche possono riguardare la conduzione, il disegno, la metodologia, il medicinale sperimentale o il medicinale ausiliario, lo sperimentatore o il sito di sperimentazione clinica. Qualora abbiano un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti oppure sull'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tali modifiche dovrebbero essere sottoposte a una procedura di autorizzazione simile a quella iniziale.
- (24) Il contenuto del fascicolo di domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica dovrebbe essere 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.
- (25) Ai fini di una maggiore trasparenza delle sperimentazioni cliniche, i dati relativi a una sperimentazione clinica dovrebbero essere presentati a sostegno di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica se tale sperimentazione clinica è stata registrata in una banca dati accessibile gratuitamente al pubblico che sia un registro primario o un registro associato ovvero un fornitore di dati della piattaforma internazionale dei registri delle sperimentazioni cliniche dell'Organizzazione mondiale della sanità (ICTRP dell'OMS). I fornitori di dati dell'ICTRP dell'OMS creano e gestiscono i registri delle sperimentazioni cliniche in maniera coerente con i criteri di registrazione dell'OMS. È opportuno prevedere disposizioni specifiche per i dati relativi a sperimentazioni cliniche iniziate prima della data di applicazione del presente regolamento.
- (26) La facoltà di stabilire i requisiti linguistici per il fascicolo di domanda dovrebbe essere lasciata agli Stati membri. Per assicurare che la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica proceda senza difficoltà, gli Stati membri dovrebbero esaminare la possibilità di accettare, per la documentazione non destinata ai soggetti, una lingua di comune comprensione in campo medico.
- (27) La dignità umana e il diritto all'integrità della persona trovano riconoscimento nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (la «Carta»). 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 contiene un ampio complesso di norme per la tutela dei soggetti. Tali norme dovrebbero essere mantenute. Le norme per la determinazione dei rappresentanti legalmente designati di persone incapaci e di minori sono diverse nei vari Stati membri. La facoltà di stabilire i rappresentanti legalmente designati di persone incapaci e minori dovrebbe pertanto essere lasciata agli Stati membri. I soggetti incapaci, i minori, le donne in gravidanza e le donne in allattamento necessitano di misure di protezione specifiche.
- (28) La responsabilità dell'assistenza medica fornita ai soggetti dovrebbe essere assegnata a un medico avente idonee qualifiche o, se del caso, a un odontoiatra qualificato, anche se l'assistenza medica è fornita da personale medico diverso.
- (29) È opportuno che università e altri istituti di ricerca abbiano la facoltà, ove ricorrano determinate circostanze previste dalla legislazione applicabile in materia di protezione dei dati, di raccogliere i dati relativi a sperimentazioni cliniche per utilizzarli per successive ricerche scientifiche, ad esempio a fini di ricerca in ambito medico, naturalistico o sociologico. Ai fini della raccolta dati in tal senso è necessario che il soggetto acconsenta all'utilizzo dei suoi dati in modo diverso da quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica e abbia il diritto di revocare tale consenso in ogni momento. È altresì necessario che i progetti di ricerca basati su simili dati siano preventivamente sottoposti a valutazioni che siano adeguate alle ricerche sui dati umani, ad esempio sugli aspetti etici.
- (30) Conformemente agli orientamenti internazionali, il consenso informato dei soggetti dovrebbe essere rilasciato per iscritto. Laddove il soggetto non sia in grado di scrivere il consenso può essere registrato mediante appositi strumenti alternativi, ad esempio registrazioni audio o video. Prima dell'acquisizione del consenso informato il potenziale soggetto dovrebbe ricevere informazioni nel corso di un colloquio preliminare tenuto con un linguaggio di facile comprensione per lo stesso. È opportuno dare al soggetto la possibilità di formulare domande in qualunque momento. Dovrebbe essere concesso al soggetto un periodo di tempo adeguato affinché possa soppesare la sua decisione. Alla luce del fatto che in alcuni Stati membri l'unica persona qualificata in base al diritto nazionale a tenere un colloquio con un potenziale soggetto è un medico mentre in altri Stati membri la stessa mansione è svolta da altri professionisti, è opportuno prevedere che il colloquio preliminare con un potenziale soggetto sia tenuto da un membro del gruppo di sperimentazione in possesso di idonea qualifica in base al diritto nazionale dello Stato membro in cui avviene l'arruolamento.

- (31) Ai fini della certificazione della libertà del consenso informato, lo sperimentatore dovrebbe tenere conto di tutte le pertinenti circostanze che possono influenzare la decisione di un potenziale soggetto di partecipare a una sperimentazione clinica, in particolare l'eventuale appartenenza del soggetto a un gruppo economicamente o socialmente svantaggiato o magari una sua situazione di dipendenza istituzionale o gerarchica potenzialmente in grado di influire in maniera non appropriata sulla decisione di partecipare.
- (32) Il presente regolamento dovrebbe far salvo il diritto nazionale che richiede, in aggiunta al consenso informato fornito dal rappresentante legalmente designato, che anche un minore in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni fornitegli dia il proprio assenso a partecipare a una sperimentazione clinica.
- (33) È opportuno consentire un'acquisizione semplificata del consenso informato per determinate sperimentazioni cliniche la cui metodologia presuppone la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti isolati per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali. Nell'ambito di simili sperimentazioni cliniche, i medicinali sono utilizzati conformemente all'autorizzazione all'immissione in commercio e i singoli soggetti ricevono un trattamento standard a prescindere dalla loro accettazione o meno di partecipare alla sperimentazione clinica o di ritirarsi dalla stessa, con la conseguenza che, in caso di mancata partecipazione, l'unica differenza riguarderà i dati del paziente, che non saranno utilizzati per la sperimentazione clinica. Le sperimentazioni cliniche in questione, utili per raffrontare trattamenti consolidati, dovrebbero essere sempre condotte all'interno di un unico Stato membro.
- (34) È opportuno definire disposizioni specifiche a tutela delle donne in gravidanza e allattamento che partecipano a sperimentazioni cliniche, in particolare quando queste ultime non hanno alcun potenziale in termini di risultati o benefici diretti per la paziente o l'embrione, il feto o il neonato.
- (35) Le persone che prestano servizio militare obbligatorio, quelle in stato di detenzione, quelle che non possono prendere parte a sperimentazioni cliniche in virtù di decisioni giudiziarie nonché quelle che, a causa della loro età, della loro disabilità o del loro stato di salute necessitano di assistenza e si trovano quindi in residenze sanitarie assistenziali, vale a dire strutture che offrono assistenza continuativa a coloro che ne hanno bisogno, sono in una situazione di subordinazione o dipendenza di fatto e possono quindi necessitare di apposite misure di tutela. Gli Stati membri dovrebbero avere la facoltà di mantenere simili misure aggiuntive.
- (36) Il presente regolamento dovrebbe prevedere norme chiare in relazione al consenso informato nelle situazioni di emergenza. Tali situazioni riguardano, ad esempio, i casi in cui il paziente si trovi all'improvviso in condizioni cliniche che, a causa di traumi multipli, ictus o infarto, ne mettano in pericolo la vita imponendo un intervento medico immediato. In simili casi può essere opportuno intervenire nell'ambito di una sperimentazione clinica in corso, già approvata. In determinate situazioni di emergenza, tuttavia è impossibile ottenere il consenso informato prima dell'intervento. Il presente regolamento dovrebbe quindi stabilire norme chiare che, nel rispetto di condizioni molto rigorose, consentano l'arruolamento dei pazienti in questione in una sperimentazione clinica. Quest'ultima dovrebbe anche avere un rapporto diretto con la condizione clinica a causa della quale non è possibile ottenere, entro la finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato. Dovrebbero essere rispettate le obiezioni eventualmente espresse in precedenza dal paziente e dovrebbe essere quanto prima acquisito il consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato.
- (37) Per consentire ai pazienti di valutare le possibilità di partecipazione a una sperimentazione clinica e per permettere un'efficace vigilanza su una sperimentazione clinica da parte dello Stato membro interessato, dovrebbero essere notificati l'avvio di una sperimentazione clinica, la fine del periodo di arruolamento dei soggetti per la sperimentazione clinica e la conclusione di quest'ultima. Conformemente alle norme internazionali, i risultati della sperimentazione clinica dovrebbero essere comunicati entro un anno dalla conclusione della stessa.
- (38) La data del primo atto di arruolamento di un potenziale soggetto è quella del primo atto successivo alla strategia di arruolamento descritta nel protocollo, ovvero la data in cui un potenziale soggetto è contattato oppure quella della pubblicazione di un annuncio relativo a una determinata sperimentazione clinica.
- (39) Il promotore dovrebbe presentare una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, unitamente a una sintesi che sia comprensibile a una persona non addetta ai lavori, nonché il rapporto sullo studio clinico, se del caso, entro i termini stabiliti. Laddove non sia possibile presentare la sintesi dei risultati entro i termini stabiliti per ragioni specifiche, ad esempio il fatto che la sperimentazione clinica sia ancora in corso in un paese terzo e che la mancata disponibilità dei dati per la corrispondente parte della stessa renda irrilevante un'analisi statistica, dovrebbe spettare al promotore giustificare tale circostanza nel protocollo specificando altresì la data di presentazione prevista dei risultati.

- (40) Per consentire al promotore di valutare tutte le informazioni in materia di sicurezza potenzialmente pertinenti, lo sperimentatore dovrebbe, come regola, comunicare al promotore tutti gli eventi avversi gravi.
- (41) Il promotore dovrebbe valutare le informazioni ricevute dallo sperimentatore e segnalare all'Agenzia europea per i medicinali (l'«Agenzia») le informazioni in materia di sicurezza relative agli eventi avversi gravi che rappresentano sospette reazioni avverse gravi e inattese.
- (42) L'Agenzia dovrebbe trasmettere tali informazioni agli Stati membri perché possano valutarle.
- (43) 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 sulla buona pratica clinica che rappresentano oggi standard internazionalmente riconosciuti per il disegno, la conduzione, la registrazione delle sperimentazioni cliniche nonché per le comunicazioni in materia, coerentemente con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale. In sede di disegno dello studio, conduzione e registrazione di sperimentazioni cliniche nonché di emissione di comunicazioni in materia potrebbero emergere quesiti specifici in merito alle norme di qualità appropriate. In tal caso le linee guida ICH di buona pratica clinica dovrebbero essere prese opportunamente in considerazione 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 siano compatibili con il presente regolamento.
- (44) La conduzione di una sperimentazione clinica dovrebbe essere adeguatamente monitorata dal promotore 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. In sede di definizione della portata del monitoraggio è opportuno tenere conto delle caratteristiche della sperimentazione clinica.
- (45) Gli individui coinvolti nella conduzione di una sperimentazione clinica, in particolare gli sperimentatori e altri professionisti del settore sanitario, dovrebbero essere sufficientemente qualificati per l'assolvimento dei rispettivi compiti, mentre le strutture presso cui è condotta una sperimentazione clinica dovrebbero essere idonee.
- (46) Per garantire la sicurezza dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati relativi a precedenti sperimentazioni cliniche, è opportuno prevedere, a seconda della natura della sperimentazione clinica, la necessità di disposizioni in materia di tracciabilità, stoccaggio, restituzione e distruzione di medicinali sperimentali. Per gli stessi motivi, analoghe disposizioni dovrebbero essere introdotte anche per i medicinali ausiliari non autorizzati.
- (47) Nel corso di una sperimentazione clinica, un promotore potrebbe venire a conoscenza di gravi violazioni delle norme che disciplinano la conduzione della stessa. Simili circostanze dovrebbero essere comunicate agli Stati membri interessati affinché possano adottare i provvedimenti del caso.
- (48) Oltre alla segnalazione delle sospette reazioni avverse gravi e inattese, potrebbero verificarsi altri eventi rilevanti in termini di rapporto rischi/benefici che dovrebbero essere comunicati tempestivamente agli Stati membri interessati. Ai fini della sicurezza dei soggetti è importante che, oltre agli eventi avversi e alle reazioni avverse gravi, sia notificato allo Stato membro interessato qualunque evento inatteso potenzialmente in grado di incidere in maniera rilevante sulla valutazione del medicinale, sotto il profilo dei rischi e dei benefici, oppure di portare a modifiche nella somministrazione del prodotto o nella conduzione di una sperimentazione clinica in generale. Tra gli eventi inattesi di cui sopra figurano, ad esempio, un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse gravi attese potenzialmente rilevante sul piano clinico, un rischio significativo per la popolazione di pazienti come la scarsa efficacia di un medicinale oppure una scoperta estremamente rilevante in termini di sicurezza (quale la cancerogenicità) avvenuta a seguito di recenti studi su animali.
- (49) Se eventi inattesi impongono una modifica urgente della sperimentazione clinica, il promotore e lo sperimentatore dovrebbero poter prendere misure urgenti di sicurezza senza attendere l'autorizzazione preventiva. Se tali misure consistono in un'interruzione temporanea della sperimentazione clinica, il promotore dovrebbe presentare domanda per una modifica sostanziale prima di riprendere la sperimentazione clinica.
- (50) Per garantire che la conduzione di una sperimentazione clinica sia conforme al protocollo e che gli sperimentatori siano informati in merito ai medicinali sperimentali che somministrano, il promotore dovrebbe fornire loro un dossier per lo sperimentatore.

- (51) Le informazioni ottenute nel corso di una sperimentazione clinica dovrebbero essere adeguatamente registrate, gestite e archiviate per garantire i diritti e la sicurezza dei soggetti, la robustezza e l'affidabilità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, una comunicazione e un'interpretazione precise, un efficace monitoraggio da parte del promotore e una valida ispezione da parte degli Stati membri.
- (52) Per poter dimostrare la conformità al protocollo e al presente regolamento, il promotore e lo sperimentatore dovrebbero conservare un fascicolo permanente della sperimentazione clinica, contenente la documentazione necessaria ai fini di un'efficace vigilanza (monitoraggio da parte del promotore e ispezione da parte degli Stati membri). Il fascicolo permanente della sperimentazione clinica dovrebbe essere opportunamente archiviato ai fini della vigilanza successiva alla conclusione della sperimentazione clinica.
- (53) In presenza di problemi per quanto riguarda la disponibilità di medicinali ausiliari autorizzati è possibile, ove giustificato, ricorrere a medicinali ausiliari non autorizzati nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Il prezzo del medicinale ausiliario autorizzato non dovrebbe essere considerato un fattore che incide sulla disponibilità del prodotto.
- (54) I medicinali destinati alle attività di ricerca e sviluppo non rientrano nell'ambito d'applicazione della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>. Tra tali medicinali rientrano quelli utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica. Essi dovrebbero essere disciplinati da norme specifiche che tengano conto delle loro peculiarità. In sede di definizione di tali norme è necessario operare una distinzione tra i medicinali sperimentali (il medicinale oggetto della sperimentazione e i prodotti di riferimento, inclusi i placebo) e i medicinali ausiliari (quelli utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica ma non come medicinali sperimentali), ad esempio i medicinali utilizzati per il trattamento di base, i prodotti impiegati per indurre una risposta fisiologica (challenge agents), la terapia di salvataggio o i medicinali impiegati per la valutazione degli endpoint in una sperimentazione clinica. Tra i medicinali ausiliari non dovrebbero rientrare i medicinali utilizzati come terapia concomitante, ossia quelli non connessi alla sperimentazione clinica e non rilevanti per il disegno della stessa.
- (55) Per garantire la tutela della sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, nonché per consentire la distribuzione dei medicinali sperimentali 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 sperimentali che di quelli ausiliari. Come nella direttiva 2001/20/CE, tali norme dovrebbero rispecchiare le norme in materia di buone prassi di fabbricazione dei medicinali contemplati dalla direttiva 2001/83/CE. In alcune aree specifiche, dovrebbe essere possibile prevedere deroghe a tali norme per facilitare la conduzione di una sperimentazione clinica. Le norme applicabili dovrebbero pertanto consentire un certo grado di flessibilità, a condizione che la sicurezza dei soggetti, nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, non risultino compromesse.
- (56) L'obbligo di essere titolari di un'autorizzazione per la fabbricazione o l'importazione di medicinali sperimentali non si applica alla preparazione di radiofarmaci in fase di sperimentazione a partire da generatori di radionuclidi, kit di radionuclidi o precursori di radionuclidi, conformemente alle istruzioni del fabbricante, per l'utilizzo in ospedali, strutture sanitarie o cliniche che partecipano alla medesima sperimentazione clinica all'interno di uno stesso Stato membro.
- (57) I medicinali sperimentali e quelli ausiliari dovrebbero essere opportunamente etichettati al fine di garantire la sicurezza dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti da sperimentazioni cliniche consentendo altresì la distribuzione di tali prodotti ai siti di sperimentazione clinica in tutta l'Unione. Le norme di etichettatura dovrebbero essere adattate in funzione dei rischi per la sicurezza dei soggetti nonché dell'affidabilità e della robustezza dei dati ottenuti da sperimentazioni cliniche. Se il medicinale sperimentale o il medicinale ausiliario è già stato immesso in commercio in qualità di medicinale autorizzato conformemente alla direttiva 2001/83/CE e al regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(2)</sup>, di norma non è richiesta alcuna etichettatura aggiuntiva per le sperimentazioni che non richiedono il mascheramento dell'etichettatura. 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, dal momento che l'impiego dei radiofarmaci nelle sperimentazioni cliniche avviene in un ambiente estremamente controllato.
- (58) La direttiva 2001/20/CE ha introdotto il concetto di «sponsor» («promotore») di una sperimentazione clinica, in linea con gli orientamenti internazionali, ai fini della chiarezza delle responsabilità. Tale concetto dovrebbe essere mantenuto.
- (59) In pratica, possono esistere reti aperte e informali di ricercatori o istituti di ricerca che conducono congiuntamente una sperimentazione clinica. Tali reti dovrebbero poter essere co-promotori di una sperimentazione clinica. Per non indebolire il concetto di «responsabilità di una sperimentazione clinica», quando una sperimentazione

<sup>(1)</sup> Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUL 311 del 28.11.2001, pag. 67).

<sup>(2)</sup> 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 (GUL 136 del 30.4.2004, pag. 1).

clinica coinvolge più promotori essi dovrebbero essere tutti soggetti agli obblighi propri di un promotore a norma del presente regolamento. Tuttavia, i co-promotori dovrebbero poter ripartirsi le responsabilità del promotore sulla base di un accordo contrattuale.

- (60) È opportuno prevedere l'obbligo per i promotori con sede in un paese terzo di farsi rappresentare da un rappresentante legale nell'Unione, in modo che gli Stati membri possano adottare apposite misure per far rispettare le norme e che, all'occorrenza, sia possibile avviare azioni legali. Tuttavia, alla luce delle diverse impostazioni degli Stati membri in materia di responsabilità civile e penale, sarebbe giusto lasciare allo Stato membro interessato la facoltà di decidere, per i rispettivi territori, se prevedere o meno la nomina obbligatoria di detto rappresentante legale, a condizione che nell'Unione vi sia almeno un referente.
- (61) Se, nel corso di una sperimentazione clinica, i danni causati al soggetto implicano la responsabilità civile o penale dello sperimentatore o del promotore, i presupposti di tale responsabilità in simili casi, anche per le questioni legate alla causalità e all'entità dei danni e delle sanzioni, dovrebbero rimanere disciplinati dal diritto nazionale.
- (62) Nelle sperimentazioni cliniche è necessario assicurare un risarcimento dei danni riconosciuti conformemente alle leggi applicabili. Gli Stati membri dovrebbero quindi garantire l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti dai soggetti che siano adatti alla natura e alla portata dei rischi.
- (63) Allo Stato membro interessato dovrebbe essere conferito il potere di sospendere una sperimentazione clinica o imporre al promotore di modificarla nonché di revocare la relativa autorizzazione.
- (64) Per assicurare la conformità al presente regolamento, gli Stati membri dovrebbero essere in grado di effettuare ispezioni e disporre a tal fine di adeguate capacità ispettive.
- (65) La Commissione dovrebbe avere la possibilità di verificare non solo se gli Stati membri vigilano adeguatamente sulla conformità al presente regolamento, ma anche 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.
- (66) Per semplificare e facilitare il flusso di informazioni tra i promotori e gli Stati membri e tra gli Stati membri stessi, l'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, dovrebbe istituire e gestire una banca dati UE accessibile mediante un portale UE.
- (67) Al fine di garantire un livello sufficiente di trasparenza nelle sperimentazioni cliniche, la banca dati UE dovrebbe contenere tutte le informazioni pertinenti relative alla sperimentazione clinica presentate attraverso il portale UE. La banca dati dovrebbe essere accessibile al pubblico e i dati dovrebbero essere presentati in un formato di agevole consultazione che preveda l'interconnessione dei dati e dei documenti tra loro correlati mediante il numero UE della sperimentazione clinica e collegamenti ipertestuali che colleghino, ad esempio, la sintesi, la sintesi per i non addetti ai lavori, il protocollo e il rapporto sullo studio clinico di una sperimentazione clinica, rimandando altresì ai dati di altre sperimentazioni cliniche in cui sia stato utilizzato lo stesso medicinale sperimentale. Tutte le sperimentazioni cliniche dovrebbero essere registrate nella banca dati UE prima del relativo avvio. Nella banca dati UE dovrebbero essere pubblicate anche le date di avvio e di conclusione dell'arruolamento dei soggetti. Nella banca dati UE non dovrebbero essere raccolti dati personali di interessati che partecipano a una sperimentazione clinica. Le informazioni della banca dati UE dovrebbero 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. Le informazioni contenute nella banca dati UE pubblicamente accessibili dovrebbero contribuire a proteggere la salute pubblica e a promuovere la capacità di innovazione della ricerca medica europea, riconoscendo nel contempo i legittimi interessi economici dei promotori.
- (68) Ai fini del presente regolamento in generale, i dati inclusi in un rapporto su uno studio clinico non dovrebbero essere considerati informazioni commerciali di carattere riservato se l'autorizzazione all'immissione in commercio è già stata concessa, se la procedura per la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è già



conclusa oppure se una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritirata. Inoltre, non dovrebbero essere in generale considerati di carattere riservato le principali caratteristiche di una sperimentazione clinica, la conclusione sulla parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, la decisione riguardante l'autorizzazione a una sperimentazione clinica, la modifica sostanziale di quest'ultima e i relativi risultati, ivi incluse le ragioni dell'interruzione temporanea e della conclusione anticipata.

- (69) All'interno di uno Stato membro più di un organismo può essere coinvolto nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Per consentire una cooperazione efficace ed efficiente tra gli Stati membri, ognuno di essi dovrebbe designare un referente.
- (70) La procedura di autorizzazione stabilita nel presente regolamento è in gran parte sotto il controllo degli Stati membri. La Commissione e l'Agenzia dovrebbero tuttavia supportare il buon funzionamento di tale procedura, conformemente al presente regolamento.
- (71) Per svolgere le attività previste dal presente regolamento, gli Stati membri dovrebbero essere autorizzati a imporre delle tariffe. Tuttavia, gli Stati membri non dovrebbero esigere che vengano effettuati pagamenti multipli ai diversi organismi coinvolti nella valutazione, in un determinato Stato membro, di una domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica.
- (72) Al fine di garantire condizioni uniformi per l'applicazione del presente regolamento, dovrebbero essere attribuite alla Commissione competenze di esecuzione riguardo alle regole sulla cooperazione tra gli Stati membri in fase di valutazione delle informazioni fornite dal promotore sulla banca dati Eudragilance e alle modalità delle procedure di ispezione. Tali competenze dovrebbero essere esercitate conformemente al regolamento (UE) n. 182/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>.
- (73) Al fine di integrare o modificare taluni elementi non essenziali del presente regolamento dovrebbe essere delegato alla Commissione il potere di adottare atti conformemente all'articolo 290 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE) riguardo a: la modifica degli allegati I, II, IV e V del presente regolamento allo scopo di adeguarli al progresso tecnico o di tener conto degli sviluppi normativi internazionali, che interessano l'Unione o gli Stati membri, nel campo delle sperimentazioni cliniche; la modifica dell'allegato III al fine di migliorare le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali, adeguare i requisiti tecnici al progresso tecnico o tenere conto degli sviluppi normativi internazionali nell'ambito dei requisiti di sicurezza delle sperimentazioni cliniche approvati da organismi ai quali partecipano l'Unione o gli Stati membri; specificazione di principi e linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione nonché alle modalità di ispezione al fine di garantire la qualità dei medicinali sperimentali; modifica dell'allegato VI al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti in una sperimentazione clinica o per tener conto del progresso tecnico. È di particolare importanza che durante i lavori preparatori la Commissione svolga adeguate consultazioni, anche a livello di esperti. Nella preparazione e nell'elaborazione degli atti delegati la Commissione dovrebbe provvedere alla contestuale, tempestiva e appropriata trasmissione dei documenti pertinenti al Parlamento europeo e al Consiglio.
- (74) La direttiva 2001/83/CE non osta all'applicazione delle legislazioni nazionali che vietano o limitano la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali a fini contraccettivi o abortivi. La direttiva 2001/83/CE dispone che, in linea di principio, la direttiva e tutti i regolamenti ivi menzionati non ostano al diritto nazionale che vieta o limita l'uso di tipi specifici di cellule umane o animali. Analogamente, il presente regolamento non dovrebbe ostare al diritto nazionale che vieta o limita l'uso di qualsiasi tipo specifico di cellule umane o animali, oppure la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali impiegati a fini abortivi. Inoltre il presente regolamento non dovrebbe ostare al diritto nazionale che vieta o limita la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali contenenti sostanze stupefacenti ai sensi delle vigenti convenzioni internazionali in materia quali la convenzione unica delle Nazioni Unite del 1961 sugli stupefacenti. Gli Stati membri dovrebbero comunicare alla Commissione le disposizioni nazionali in questione.
- (75) La direttiva 2001/20/CE prevede che non possano essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto. È opportuno mantenere tale disposizione.

<sup>(1)</sup> 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 (GUL 55 del 28.2.2011, pag. 13).

- (76) La direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup> si applica al trattamento dei dati personali effettuato negli Stati membri nell'ambito del presente regolamento, 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 <sup>(2)</sup> 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. Tali strumenti rafforzano i diritti di protezione dei dati personali, compresi il diritto di accesso, di rettifica e di ritiro, indicano nello specifico in quali situazioni è possibile imporre restrizioni di tali diritti. Ai fini del rispetto di tali diritti, pur mantenendo la robustezza e l'affidabilità dei dati su sperimentazioni cliniche utilizzati a fini scientifici nonché la sicurezza dei soggetti che partecipano a sperimentazioni cliniche, è opportuno prevedere che, fatta salva la direttiva 95/46/CE, la revoca del consenso informato non incida sui risultati delle attività già realizzate, ad esempio l'archiviazione o l'utilizzo dei dati ottenuti sulla base del consenso informato prima della relativa revoca.
- (77) Salvo altrimenti disposto dal diritto dello Stato membro interessato, i soggetti non dovrebbero essere tenuti a pagare i medicinali sperimentali, i medicinali ausiliari, i dispositivi medici utilizzati per la relativa somministrazione e le procedure obbligatorie specificatamente previste dal protocollo.
- (78) La procedura di autorizzazione istituita dal presente regolamento dovrebbe trovare applicazione quanto prima, per consentire ai promotori di approfittare dei benefici derivanti da una procedura di autorizzazione semplificata. Tuttavia, alla luce dell'importanza delle complesse funzionalità informatiche necessarie ai fini della procedura di autorizzazione, è opportuno prevedere che il presente regolamento sia applicabile soltanto previa verifica della piena funzionalità del portale e della banca dati UE.
- (79) La direttiva 2001/20/CE dovrebbe essere abrogata per garantire che la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione sia regolamentata da un solo complesso di norme. Per agevolare il passaggio alla disciplina stabilita nel presente regolamento, i promotori dovrebbero avere la possibilità di condurre una sperimentazione clinica in conformità alla direttiva 2001/20/CE durante un periodo di transizione.
- (80) Il presente regolamento è in linea con i principali documenti internazionali di orientamento in materia di sperimentazioni cliniche quali la versione del 2008 della Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale e la buona pratica clinica, basata sui principi della Dichiarazione di Helsinki.
- (81) Per quanto riguarda la direttiva 2001/20/CE, l'esperienza dimostra inoltre che gran parte delle sperimentazioni cliniche è condotta da promotori non commerciali, i quali spesso dipendono da finanziamenti provenienti, in tutto o in parte, da fondi pubblici o associazioni di beneficenza. Al fine di sfruttare al massimo il prezioso contributo di tali promotori non commerciali e incentivare ulteriormente le loro ricerche, senza tuttavia compromettere la qualità delle sperimentazioni cliniche, gli Stati membri dovrebbero adottare apposite misure per incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali.
- (82) Il presente regolamento ha una doppia base giuridica: l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c), TFUE. Persegue l'obiettivo di instaurare un mercato interno in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano, sulla base di un livello elevato di tutela della salute. Nel contempo il presente regolamento fissa standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali per affrontare i problemi comuni di sicurezza relativi a tali medicinali. Gli obiettivi sono perseguiti contemporaneamente. Tali due obiettivi sono inscindibili l'uno dall'altro e nessuno di essi è subordinato all'altro. Con riferimento all'articolo 114 TFUE, il presente regolamento armonizza le norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche nell'Unione, 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), TFUE, il presente regolamento fissa standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali garantendo che i dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche siano robusti 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 standard elevati di qualità e sicurezza dei medicinali utilizzati nel contesto di una sperimentazione clinica, garantendo in tal modo la sicurezza dei soggetti nell'ambito di una sperimentazione clinica.

<sup>(1)</sup> 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 (GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31).

<sup>(2)</sup> 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 (GU L 8 del 12.1.2001, pag. 1).

- (83) Il presente regolamento rispetta i diritti fondamentali e osserva i principi sanciti in particolare nella Carta e soprattutto la dignità umana, l'integrità della persona, i diritti dei minori, il rispetto della vita privata e familiare, la protezione dei dati di carattere personale e la libertà delle arti e delle scienze. Gli Stati membri dovrebbero applicare il presente regolamento osservando tali diritti e principi.
- (84) Il garante europeo della protezione dei dati ha espresso un parere <sup>(1)</sup> conformemente all'articolo 28, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 45/2001.
- (85) Poiché l'obiettivo del presente regolamento, vale a dire assicurare la robustezza e l'affidabilità dei dati sulle sperimentazioni cliniche in tutta l'Unione, garantendo il rispetto dei diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti, non può essere conseguito in misura sufficiente dagli Stati membri ma, a motivo della sua portata, può essere conseguito meglio a livello dell'Unione, quest'ultima può intervenire in base al principio di sussidiarietà sancito dall'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

#### **Ambito di applicazione**

Il presente regolamento si applica a tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione.

Esso non si applica agli studi non interventistici.

#### Articolo 2

#### **Definizioni**

1. Ai fini del presente regolamento si applicano le definizioni di «medicinale», «radiofarmaco», «reazione avversa», «reazione avversa grave», «confezionamento interno» e «confezionamento esterno» di cui all'articolo 1, rispettivamente punti 2, 6, 11, 12, 23 e 24 della direttiva 2001/83/CE.
2. Ai fini del presente regolamento 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 reazioni avverse 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 accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;
  - 2) «sperimentazione clinica»: uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:
    - a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
    - b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
    - c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

<sup>(1)</sup> GU C 253 del 3.9.2013, pag. 10.

- 3) «sperimentazione clinica a basso livello di intervento»: una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:
- a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;
  - b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,
    - i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o
    - ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e
  - 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 sperimentale»: un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica;
- 6) «normale pratica clinica»: il regime terapeutico normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo;
- 7) «medicinale sperimentale per terapia avanzata»: un medicinale sperimentale che rappresenta un medicinale per terapia avanzata quale definito all'articolo 2, paragrafo 1, lettera a), del regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>;
- 8) «medicinale ausiliario»: un medicinale utilizzato in quanto necessario nell'ambito di una sperimentazione clinica, in accordo al protocollo, ma non come medicinale sperimentale;
- 9) «medicinale sperimentale autorizzato»: un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 oppure in un qualsiasi Stato membro interessato in conformità della direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale sperimentale;
- 10) «medicinale ausiliario autorizzato»: un medicinale autorizzato a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 o, in un qualsiasi Stato membro interessato, in conformità della direttiva 2001/83/CE, a prescindere dalle modifiche all'etichettatura del medicinale utilizzato come medicinale ausiliario;
- 11) «comitato etico»: un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri ai fini del presente regolamento che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni;
- 12) «Stato membro interessato»: lo Stato membro in cui è stata presentata una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale, rispettivamente a norma dei capi II o III del presente regolamento;
- 13) «modifica sostanziale»: qualsiasi modifica di qualsiasi aspetto della sperimentazione clinica apportata dopo la notifica di una decisione di cui agli articoli 8, 14, 19, 20 o 23 e probabilmente in grado di incidere in modo sostanziale sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti oppure sull'affidabilità e sulla robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica;
- 14) «promotore»: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento;

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004 (GUL 324 del 10.12.2007, pag. 121).

- 15) «sperimentatore»: una persona responsabile della conduzione di una sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica;
- 16) «sperimentatore principale»: uno sperimentatore che guida, in qualità di responsabile, un gruppo di sperimentatori incaricati di condurre una sperimentazione clinica in un determinato sito;
- 17) «soggetto»: una persona che partecipa a una sperimentazione clinica o come destinataria del medicinale sperimentale o come controllo;
- 18) «minore»: un soggetto che, in base al diritto dello Stato membro interessato, non ha raggiunto l'età legalmente riconosciuta per fornire il proprio consenso informato;
- 19) «soggetto incapace»: un soggetto che, per ragioni diverse dal raggiungimento dell'età legalmente riconosciuta per fornire il proprio consenso informato, non ha la capacità di fornire lo stesso in base al diritto dello Stato membro interessato;
- 20) «rappresentante legalmente designato»: una persona fisica o giuridica, un'autorità oppure un organismo che, in base al diritto dello Stato membro interessato, ha la facoltà di fornire il consenso informato per conto di un soggetto incapace o per un minore;
- 21) «consenso informato»: l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica;
- 22) «protocollo»: un documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di una sperimentazione clinica. Il termine «protocollo» comprende le versioni successive e le modifiche del protocollo stesso;
- 23) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali sperimentali che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;
- 24) «fabbricazione»: la fabbricazione totale e parziale, nonché i vari processi di divisione, confezionamento ed etichettatura (incluso il mascheramento);
- 25) «avvio di una sperimentazione clinica»: il primo atto di arruolamento di un potenziale soggetto per una determinata sperimentazione clinica, salvo che nel protocollo sia contenuta una definizione diversa;
- 26) «conclusione di una sperimentazione clinica»: l'ultima visita dell'ultimo soggetto, oppure un momento successivo come definito nel protocollo;
- 27) «conclusione anticipata di una sperimentazione clinica»: la prematura conclusione di una sperimentazione clinica per qualunque ragione prima che siano soddisfatte le condizioni specificate nel protocollo;
- 28) «interruzione temporanea di una sperimentazione clinica»: un'interruzione non prevista dal protocollo nella conduzione di una sperimentazione clinica da parte del promotore, con l'intenzione da parte di quest'ultimo di riavviarla;
- 29) «sospensione di una sperimentazione clinica»: interruzione della conduzione di una sperimentazione clinica disposta da uno Stato membro;
- 30) «buona pratica clinica»: una serie di precisi requisiti di qualità in campo etico e scientifico da osservare ai fini del disegno, conduzione, esecuzione, registrazione e analisi della sperimentazione clinica nonché delle comunicazioni in materia, atta a garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati sulla sperimentazione clinica;
- 31) «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 della sperimentazione clinica, le strutture del promotore e/o dell'organismo di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi che l'autorità competente ritiene opportuno ispezionare;

- 32) «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;
- 33) «evento avverso grave»: 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, risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ne causa il decesso;
- 34) «reazione avversa grave e inattesa»: una reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza;
- 35) «rapporto sullo studio clinico»: un rapporto sulla sperimentazione clinica presentato in un formato di agevole consultazione ed elaborato conformemente all'allegato I, parte I, modulo 5, della direttiva 2001/83/CE e che corredata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
3. 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:

- a) i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi; nonché
- b) è progettata per generare dati affidabili e robusti.

### CAPO II

#### PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE A UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

### Articolo 4

#### Autorizzazione preventiva

Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal presente regolamento.

La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7.

Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del comitato etico con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica di cui al presente regolamento.

### Articolo 5

#### Presentazione di una domanda

1. Per ottenere un'autorizzazione il promotore presenta un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione mediante il portale di cui all'articolo 80 («portale UE»).

Tra gli Stati membri interessati il promotore propone uno Stato membro relatore.

Le situazioni in cui uno Stato membro diverso dallo Stato membro proposto come relatore si candida come relatore o in cui lo Stato membro proposto come relatore non intende rivestire tale ruolo sono notificate agli Stati membri interessati attraverso il portale UE entro tre giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda.

Se un solo Stato membro interessato si candida come relatore oppure se la sperimentazione clinica coinvolge un solo Stato membro, tale Stato membro è lo Stato membro relatore.

Se nessuno Stato membro interessato si candida come relatore oppure tale ruolo è ambito da più Stati membri interessati, lo Stato membro relatore è selezionato mediante accordo tra gli Stati membri interessati tenendo in considerazione le raccomandazioni di cui all'articolo 85, paragrafo 2, lettera c).

In mancanza di accordo tra gli Stati membri interessati, lo Stato membro relatore rimane quello proposto.

Lo Stato membro relatore rende nota al promotore e agli altri Stati membri interessati il proprio ruolo di Stato membro relatore attraverso il portale UE entro sei giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda.

2. Nei casi in cui il fascicolo di domanda è presentato per una sperimentazione clinica a basso livello di intervento nell'ambito della quale il medicinale sperimentale non è utilizzato in conformità delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma l'uso di tale medicinale è basato su evidenze e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tale medicinale, il promotore propone come Stato membro relatore uno degli Stati membri interessati in cui l'impiego del medicinale è basato su evidenze.

3. Entro dieci giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda lo Stato membro relatore convalida la domanda tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati e comunica al promotore, mediante il portale UE:

- a) se la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento;
- b) se il fascicolo di domanda è completo in conformità all'allegato I.

Gli Stati membri interessati possono comunicare allo Stato membro relatore le eventuali osservazioni di rilievo per la convalida della domanda entro sette giorni dalla presentazione del relativo fascicolo.

4. Se lo Stato membro relatore non dà notifica al promotore entro il termine di cui al paragrafo 3, primo comma, si considera che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento e che il fascicolo di domanda è completo.

5. Se lo Stato membro relatore, tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati, riscontra che il fascicolo di domanda non è completo o che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione non rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento, ne informa il promotore mediante il portale UE e stabilisce un termine massimo di dieci giorni entro cui il promotore può presentare osservazioni sulla domanda o completare il fascicolo di domanda mediante il portale UE.

Entro cinque giorni dalla ricezione delle osservazioni o del fascicolo di domanda completo, lo Stato membro relatore notifica al promotore le informazioni di cui al paragrafo 3, primo comma, lettere a) e b).

Se lo Stato membro relatore non dà notifica al promotore entro il termine di cui al secondo comma, si considera che la sperimentazione clinica per la quale si è presentata domanda di autorizzazione rientra nell'ambito di applicazione del presente regolamento e che il fascicolo di domanda è completo.

Se il promotore non presenta osservazioni o non completa il fascicolo di domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione si considera decaduta in tutti gli Stati membri interessati.

6. Ai fini del presente capo, per data di notifica al promotore in conformità del paragrafo 3 o 5 si intende la data di convalida della domanda. Se non è data notifica al promotore la data di convalida equivale all'ultimo giorno dei rispettivi termini di cui ai paragrafi 3 e 5.

## 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) appartenenza alla categoria delle «sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento», ove così dichiarato dal promotore;
  - b) conformità al capo V per quanto riguarda:
    - i) i benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti, tenendo conto di tutti gli aspetti seguenti:
      - le caratteristiche dei medicinali sperimentali e le conoscenze in merito,
      - la rilevanza della sperimentazione clinica, anche per quanto riguarda la rappresentatività dei gruppi di soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica rispetto alla popolazione destinataria del trattamento o, in caso contrario, una spiegazione e motivazione ai sensi dell'allegato I, paragrafo 17, lettera y), del presente regolamento, lo stato attuale delle conoscenze scientifiche, l'eventualità che la sperimentazione clinica sia stata raccomandata o imposta dalle autorità regolatorie incaricate di valutare e autorizzare l'immissione in commercio dei medicinali, nonché, se applicabile, eventuali pareri formulati dal comitato pediatrico su un piano d'indagine pediatrica ai sensi del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>,
      - l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo conto degli approcci statistici, del disegno della sperimentazione clinica e della metodologia usata (compresi le dimensioni del campione e la randomizzazione, il medicinale di confronto e gli endpoint),
    - ii) i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, tenendo conto di tutti gli aspetti seguenti:
      - le caratteristiche e le conoscenze in merito ai medicinali sperimentali e ai medicinali ausiliari,
      - le caratteristiche dell'intervento rispetto alla normale pratica clinica,
      - le misure di sicurezza, incluse le disposizioni per ridurre al minimo i rischi, il monitoraggio, le comunicazioni in materia di sicurezza e il piano di sicurezza,
      - il rischio per la salute del soggetto legato alla condizione clinica per la quale il medicinale sperimentale è oggetto di sperimentazione,
  - c) la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari stabiliti al capo IX;
  - d) la conformità ai requisiti di etichettatura stabiliti al capo X;
  - e) 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 dal presente regolamento;
  - b) la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti dal presente regolamento, ma è subordinata alla conformità a determinate condizioni che sono specificatamente elencate in tale conclusione; o
  - c) la conduzione della sperimentazione clinica non è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento.
4. Lo Stato membro relatore presenta attraverso il portale UE la parte I definitiva della relazione di valutazione, compresa la conclusione, sia al promotore che agli altri Stati membri interessati entro quarantacinque giorni dalla data di convalida.

<sup>(1)</sup> Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.11.2006, pag. 1).



5. Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche che interessano più di uno Stato membro, la procedura di valutazione si suddivide in tre fasi:

- a) una fase di valutazione iniziale condotta dallo Stato membro relatore entro ventisei giorni dalla data di convalida;
- b) una fase di revisione coordinata realizzata entro dodici giorni dalla fine della fase di valutazione iniziale con il coinvolgimento di tutti gli Stati membri interessati;
- c) una fase di consolidamento condotta dallo Stato membro relatore entro sette giorni dalla conclusione della fase di revisione coordinata.

Durante la fase di valutazione iniziale lo Stato membro relatore elabora una bozza della relazione di valutazione relativa alla parte I, che trasmette a tutti gli Stati membri interessati.

Durante la fase di revisione coordinata tutti gli Stati membri interessati esaminano congiuntamente la domanda sulla base della bozza della relazione di valutazione relativa alla parte I e condividono le eventuali osservazioni sulla domanda stessa.

Durante la fase di consolidamento lo Stato membro relatore tiene debitamente conto delle osservazioni degli altri Stati membri interessati nel completare la parte I della relazione di valutazione e registra il modo in cui tali osservazioni sono state gestite. Lo Stato membro relatore presenta la parte I della relazione di valutazione definitiva al promotore e a tutti gli altri Stati membri interessati entro il termine di cui al paragrafo 4.

6. Ai fini del presente capo, per data di comunicazione si intende la data di presentazione della parte I definitiva della relazione di valutazione da parte dello Stato membro relatore al promotore e agli altri Stati membri interessati.

7. Ai fini della consultazione di esperti lo Stato membro relatore può altresì prorogare il termine di cui al paragrafo 4 di ulteriori cinquanta giorni per le sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso di medicinali sperimentali per terapia avanzata o dei medicinali di cui al punto 1 dell'allegato del regolamento (CE) n. 726/2004. In tal caso, i termini di cui ai paragrafi 5 e 8 del presente articolo si applicano *mutatis mutandis*.

8. Nel periodo compreso tra la data di convalida e la data di comunicazione, lo Stato membro relatore può, in via esclusiva, chiedere informazioni aggiuntive al promotore, alla luce delle osservazioni di cui al paragrafo 5.

Al fine di ottenere e fare la revisione di tali informazioni aggiuntive dal promotore, conformemente al terzo e quarto comma, lo Stato membro relatore può prorogare il termine di cui al paragrafo 4 di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il periodo stabilito dallo Stato membro relatore, che non dovrà eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, gli Stati membri interessati esaminano congiuntamente tutte le informazioni aggiuntive fornite dal promotore unitamente alla domanda originale e condividono le eventuali osservazioni sulla domanda stessa. La revisione coordinata è condotta entro un massimo di dodici giorni dalla ricezione delle informazioni aggiuntive e l'ulteriore consolidamento è realizzato entro un massimo di sette giorni dalla fine della revisione coordinata. Nel completare la parte I della relazione di valutazione lo Stato membro relatore tiene debitamente conto delle osservazioni degli Stati membri interessati e registra il modo in cui tali osservazioni sono state gestite.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore, di cui al terzo comma, la domanda si considera decaduta in tutti gli Stati membri interessati.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

#### *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 indennizzo dei soggetti ai requisiti stabiliti al capo V e degli sperimentatori;

- 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 49;
- f) la conformità all'articolo 50;
- g) la conformità all'articolo 76;
- 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 quarantacinque giorni dalla data di convalida e presenta attraverso il portale UE la parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione, al promotore.

Esclusivamente entro il termine di cui al primo comma, ciascuno Stato membro interessato può chiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati, informazioni aggiuntive in relazione agli aspetti di cui al paragrafo 1.

3. Al fine di ottenere e fare la revisione delle informazioni aggiuntive di cui al paragrafo 2, secondo comma dal promotore, conformemente al secondo e terzo comma, lo Stato membro interessato può prorogare il termine di cui al paragrafo 2, primo comma, di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il periodo stabilito dallo Stato membro interessato, che non deve eccedere dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, lo Stato membro interessato completa la propria valutazione entro un massimo di diciannove giorni.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine stabilito dallo Stato membro interessato, conformemente al secondo comma, la domanda si considera decaduta in tale Stato membro interessato.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

#### Articolo 8

#### **Decisione sulla sperimentazione clinica**

1. Ciascuno Stato membro interessato notifica al promotore mediante il portale UE se la sperimentazione clinica 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 cinque giorni dalla data di comunicazione o, se successivo, dall'ultimo giorno della valutazione di cui all'articolo 7.

Un'autorizzazione a una sperimentazione clinica subordinata a determinate condizioni si limita alle condizioni che, per loro natura, non possono essere soddisfatte al momento di tale autorizzazione.

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

In deroga al primo comma, uno Stato membro interessato può essere in disaccordo con la conclusione dello Stato membro relatore per quanto riguarda la parte I della relazione di valutazione esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

- a) quando, a causa della partecipazione alla sperimentazione clinica, un soggetto riceverebbe un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello Stato membro interessato;
- b) violazione del proprio diritto nazionale di cui all'articolo 90;
- c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e alla robustezza dei dati presentate a norma dell'articolo 6, paragrafi 5 o 8.

Se uno Stato membro interessato non concorda con la conclusione in base al secondo comma, esso comunica il proprio disaccordo giustificandolo in maniera particolareggiata, mediante il portale UE, alla Commissione, a tutti gli Stati membri e al promotore.

3. Se, per quanto riguarda gli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni specifiche, lo Stato membro interessato include nella propria decisione la sua conclusione in merito alla parte II della relazione di valutazione.
4. Uno Stato membro interessato rifiuta di autorizzare una sperimentazione clinica qualora non concordi con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione dello Stato membro relatore per uno qualsiasi dei motivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, o qualora ritenga, per motivi debitamente giustificati, che gli aspetti trattati nella parte II della relazione di valutazione non siano rispettati, oppure qualora un comitato etico abbia espresso un parere negativo che, a norma del diritto dello Stato membro interessato, è valido nell'intero territorio di tale Stato membro. Tale Stato membro prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto.
5. Se, secondo la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione clinica non è accettabile, detta conclusione è considerata la conclusione di tutti gli Stati membri interessati.
6. Se lo Stato membro interessato non notifica al promotore la propria decisione entro i termini pertinenti di cui al paragrafo 1, la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione è considerata corrispondente alla decisione dello Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica.
7. Gli Stati membri interessati non chiedono informazioni aggiuntive sugli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione al promotore dopo la data di comunicazione.
8. Ai fini del presente capo, per data di notifica si intende la data in cui la decisione di cui al paragrafo 1 è notificata al promotore. Se non è data notifica al promotore in conformità del paragrafo 1, la data di notifica equivale all'ultimo giorno del termine previsto al paragrafo 1.
9. Se in uno Stato membro interessato, entro due anni dalla data di notifica dell'autorizzazione, nessun soggetto è stato inserito nella sperimentazione clinica, l'autorizzazione decade in tale Stato membro interessato, a meno che non sia stata approvata, in base alla procedura descritta al capo III, una proroga richiesta dal promotore.

#### *Articolo 9*

##### **Persone incaricate di valutare la domanda**

1. Gli Stati membri garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti nonché dai finanziatori della sperimentazione clinica, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento.

Al fine di garantire l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri si assicurano che le persone incaricate di validare e valutare la domanda in merito agli aspetti trattati nelle parti I e II della relazione di valutazione non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiarne l'imparzialità. Dette persone compilano ogni anno una dichiarazione sui loro interessi finanziari.

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. Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori.

#### *Articolo 10*

##### **Considerazioni specifiche per le popolazioni vulnerabili**

1. Se i soggetti sono minori, la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce 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 domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce 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 dei pazienti interessata.
3. Se i soggetti sono donne in gravidanza e allattamento, la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce delle conoscenze nel campo della condizione in questione e relative alla popolazione rappresentata dal soggetto interessato.
4. Se, in base al protocollo, una sperimentazione clinica prevede la partecipazione di specifici gruppi o sottogruppi di soggetti, la domanda di autorizzazione di tale sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce delle conoscenze nel campo della popolazione rappresentata dai soggetti interessati.
5. In una qualunque delle domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica di cui all'articolo 35, 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 o nella parte II della relazione di valutazione**

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

Dopo la notifica della conclusione sugli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, il promotore può, entro due anni, presentare una domanda di autorizzazione limitata agli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione. Nella domanda il promotore dichiara di non essere a conoscenza di nuove informazioni scientifiche sostanziali in grado di modificare la validità di uno qualunque degli elementi inclusi nella domanda in merito agli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione. In tal caso la domanda è valutata in conformità dell'articolo 7 e lo Stato membro interessato notifica la propria decisione in merito alla sperimentazione clinica in conformità dell'articolo 8. In tali Stati membri se il promotore non richiede un'autorizzazione limitata agli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione entro due anni, la domanda relativa agli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione si considera decaduta.

#### *Articolo 12*

### **Ritiro**

Il promotore può ritirare la domanda di autorizzazione in qualsiasi momento entro la data di comunicazione. In tal caso la domanda può essere ritirata esclusivamente per tutti gli Stati membri interessati. Le ragioni del ritiro sono comunicate attraverso il portale UE.

#### *Articolo 13*

### **Nuova presentazione di una domanda di autorizzazione**

Il presente capo lascia impregiudicata, a seguito del rifiuto di un'autorizzazione o del ritiro di una domanda di autorizzazione, la possibilità per il promotore 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 il promotore desidera estendere una sperimentazione clinica autorizzata a un altro Stato membro («ulteriore Stato membro interessato»), il promotore presenta un fascicolo di domanda a tale Stato membro mediante il portale UE.

Il fascicolo di domanda può essere presentato esclusivamente dopo la data di notifica della decisione di autorizzazione iniziale.

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

3. L'ulteriore Stato membro interessato comunica al promotore mediante il portale UE con un'unica decisione se la sperimentazione clinica è autorizzata, se essa è autorizzata ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata entro cinquantadue giorni dalla data di presentazione del fascicolo di domanda di cui al paragrafo 1.

Un'autorizzazione di una sperimentazione clinica subordinata a determinate condizioni è limitata a condizioni che, per loro natura, non possono essere soddisfatte al momento di tale autorizzazione.

4. Se, secondo la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione, la conduzione della sperimentazione clinica è accettabile o accettabile a determinate condizioni, detta conclusione si considera quella dell'ulteriore Stato membro interessato.

In deroga al primo comma, un ulteriore Stato membro interessato può essere in disaccordo con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

- a) ove consideri che detta partecipazione alla sperimentazione clinica, porterebbe un soggetto a ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica in tale Stato membro interessato;
- b) violazione del proprio diritto nazionale di cui all'articolo 90;
- c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e robustezza dei dati presentate a norma dei paragrafi 5 o 6.

Se un ulteriore Stato membro interessato non concorda con la conclusione in base al secondo comma, esso comunica il proprio disaccordo giustificandolo in maniera particolareggiata, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e al promotore.

5. Nel periodo compreso tra la data di presentazione del fascicolo di domanda di cui al paragrafo 1 e cinque giorni prima della scadenza del termine di cui al paragrafo 3, l'ulteriore Stato membro interessato può trasmettere allo Stato membro relatore e agli altri Stati membri interessati eventuali osservazioni relative alla domanda attraverso il portale UE.

6. Nel periodo tra la data di presentazione del fascicolo di 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 informazioni aggiuntive al promotore in merito agli aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione, tenendo conto delle osservazioni di cui al paragrafo 5.

Al fine di ottenere e fare la revisione di tali informazioni aggiuntive dal promotore, conformemente al terzo e quarto comma, lo Stato membro relatore può prorogare il relativo termine di cui al paragrafo 3, primo comma, di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore che non deve eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive l'ulteriore Stato membro interessato, tutti gli altri Stati membri interessati esaminano congiuntamente tutte le informazioni aggiuntive fornite dal promotore unitamente alla domanda originale e si scambiano le eventuali osservazioni sulla domanda stessa. La revisione coordinata è realizzata entro un massimo di dodici giorni dalla ricezione delle informazioni aggiuntive e l'ulteriore consolidamento è eseguito entro un massimo di sette giorni dalla fine della revisione coordinata. Lo Stato membro relatore tiene debitamente conto delle osservazioni degli Stati membri interessati e registra il modo in cui tali osservazioni sono state gestite.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore in conformità del terzo comma, la domanda si considera decaduta nell'ulteriore Stato membro interessato.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

7. L'ulteriore Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, gli aspetti trattati nella parte II della relazione di valutazione entro il termine di cui al paragrafo 3 e presenta, attraverso il portale UE, la parte II della relazione di valutazione, comprensiva della conclusione, al promotore. Entro tale termine esso può chiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati, informazioni aggiuntive concernenti aspetti trattati nella parte II della relazione di valutazione per quanto riguarda il proprio territorio.

8. Al fine di ottenere e fare la revisione le informazioni aggiuntive di cui al paragrafo 7 dal promotore conformemente al secondo e terzo comma, lo Stato membro interessato può prorogare il termine di cui al paragrafo 7 di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dall'ulteriore Stato membro interessato che non deve eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, lo Stato membro interessato completa la propria valutazione entro un massimo di diciannove giorni.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine stabilito dall'ulteriore Stato membro interessato conformemente al secondo comma, la domanda si considera decaduta nell'ulteriore Stato membro interessato.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

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

10. L'ulteriore Stato membro interessato rifiuta di autorizzare la sperimentazione clinica qualora sia in disaccordo con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione per uno qualsiasi dei motivi di cui al paragrafo 4, secondo comma, o qualora ritenga, per motivi debitamente giustificati, che gli aspetti trattati nella parte II della relazione di valutazione non siano rispettati, oppure qualora un comitato etico abbia espresso un parere negativo che, a norma del diritto dell'ulteriore Stato membro interessato, sia valido su tutto il territorio dell'ulteriore Stato membro in questione. Tale ulteriore Stato membro interessato prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto.

11. Se l'ulteriore Stato membro interessato non notifica al promotore la propria decisione entro il relativo termine di cui al paragrafo 3 o, nel caso in cui tale termine sia stato prorogato in conformità del paragrafo 6 o 8, qualora tale ulteriore Stato membro interessato non abbia notificato al promotore la propria decisione entro il termine prorogato, la conclusione in merito alla parte I della relazione di valutazione è considerata corrispondente alla decisione di tale ulteriore Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

12. Un promotore non può presentare un fascicolo di domanda in conformità del presente articolo qualora sia pendente una procedura descritta 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, compresa l'aggiunta di un sito di sperimentazione clinica o il cambio di uno sperimentatore principale presso il sito di sperimentazione clinica, esclusivamente previa approvazione in conformità della procedura stabilita nel presente capo.

##### *Articolo 16*

##### **Presentazione di una domanda**

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

##### *Articolo 17*

##### **Convalida di una domanda di autorizzazione relativa 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 stesso Stato membro relatore per la procedura di autorizzazione iniziale.

Gli Stati membri interessati possono trasmettere allo Stato membro relatore le eventuali osservazioni relative alla convalida della domanda di una modifica sostanziale entro cinque giorni dalla presentazione del relativo fascicolo.

2. Entro sei giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda lo Stato membro relatore convalida la domanda tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati e comunica al promotore, mediante il portale UE, se:

- a) la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione; e
- b) il fascicolo di domanda è completo in conformità dell'allegato II;

3. Se lo Stato membro relatore non dà notifica al promotore entro il termine di cui al paragrafo 2, primo comma, si ritiene che la modifica sostanziale di cui alla domanda riguardi un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione e che il fascicolo di domanda sia completo.

4. Se lo Stato membro relatore, tenendo conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati membri interessati, riscontra che la domanda non riguarda un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione o che il fascicolo di domanda non è completo, ne informa il promotore mediante il portale UE e stabilisce un termine massimo di dieci giorni entro cui il promotore può presentare osservazioni in merito alla domanda o completare il fascicolo di domanda mediante il portale UE.

Entro cinque giorni dalla ricezione delle osservazioni o del fascicolo di domanda completo, lo Stato membro relatore notifica al promotore se la domanda è conforme o no ai requisiti di cui al paragrafo 2, lettere a) e b).

Se lo Stato membro relatore non dà notifica al promotore entro il termine di cui al secondo comma si ritiene che la modifica sostanziale di cui alla domanda riguardi un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione e che il fascicolo di domanda sia completo.

Se il promotore non presenta osservazioni o non completa il fascicolo di domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione si considera decaduta nello Stato membro interessato.

5. Ai fini degli articoli 18, 19 e 22, per data di notifica al promotore in conformità del paragrafo 2 o 4 si intende la data di convalida della domanda. Se non è data notifica al promotore, 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 per gli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, incluso il fatto che la sperimentazione clinica rimanga o meno una sperimentazione clinica a basso livello di intervento dopo la relativa modifica sostanziale, 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 specificatamente elencate in tale conclusione; o
- c) la modifica sostanziale non è accettabile alla luce dei requisiti stabiliti nel presente regolamento.

3. Lo Stato membro relatore presenta, attraverso il portale UE, la relazione di valutazione finale, compresa la conclusione, sia al promotore che agli altri Stati membri interessati entro trentotto giorni dalla data di convalida.

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

4. Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche che coinvolgono più di uno Stato membro, la procedura di valutazione delle modifiche sostanziali si suddivide in tre fasi:

- a) una fase di valutazione iniziale eseguita dallo Stato membro relatore entro diciannove giorni dalla data di convalida;
- b) una fase di revisione coordinata eseguita entro dodici giorni dalla fine della fase di valutazione iniziale con il coinvolgimento di tutti gli Stati membri interessati; e
- c) una fase di consolidamento eseguita dallo Stato membro relatore entro sette giorni dalla fine della fase di revisione coordinata.

Durante la fase di valutazione iniziale lo Stato membro relatore elabora una bozza di relazione di valutazione che trasmette a tutti gli Stati membri interessati.

Durante la fase di revisione coordinata tutti gli Stati membri interessati rivedono congiuntamente la domanda sulla base della bozza di relazione di valutazione e condividono le eventuali osservazioni relative alla domanda.

5. Durante la fase di consolidamento lo Stato membro relatore tiene debitamente conto delle osservazioni degli altri Stati membri interessati nel completare la relazione di valutazione e registra il modo in cui tutte le osservazioni ricevute sono state gestite. Lo Stato membro relatore presenta la relazione di valutazione finale al promotore e a tutti gli altri Stati membri interessati entro la data di comunicazione. Ai fini della consultazione di esperti lo Stato membro relatore può altresì prorogare il termine di cui al paragrafo 3 di ulteriori cinquanta giorni nel caso di sperimentazioni cliniche che prevedono l'uso di medicinali sperimentali per terapia avanzata o un medicinale di cui al punto 1 dell'allegato del regolamento (CE) n. 726/2004. In tal caso i termini di cui ai paragrafi 4 e 6 del presente articolo si applicano *mutatis mutandis*.

6. Nel periodo compreso tra la data di convalida e la data di comunicazione, solo lo Stato membro relatore può chiedere informazioni aggiuntive al promotore, alla luce delle osservazioni di cui al paragrafo 4.

Al fine di ottenere e fare la revisione di tali informazioni aggiuntive dal promotore conformemente al terzo e quarto comma, lo Stato membro relatore può prorogare il termine di cui al paragrafo 3, primo comma, di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dallo Stato membro relatore che non deve eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, gli Stati membri interessati rivedono congiuntamente tutte le informazioni aggiuntive fornite dal promotore unitamente alla domanda originale e condividono le eventuali osservazioni relative alla domanda. La revisione coordinata è condotta entro un massimo di dodici giorni dalla ricezione delle informazioni aggiuntive e l'ulteriore consolidamento è eseguito entro un massimo di sette giorni dalla fine della revisione coordinata. Nel completare la relazione di valutazione lo Stato membro relatore tiene debitamente conto delle osservazioni degli altri Stati membri interessati e registra il modo in cui tutte le osservazioni ricevute sono state gestite.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine deciso dallo Stato membro relatore conformemente al terzo comma, la domanda si considera decaduta in tutti gli Stati membri interessati.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

#### *Articolo 19*

#### **Decisione relativa alla modifica sostanziale di un aspetto compreso nella parte I della relazione di valutazione**

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

La notifica è effettuata mediante un'unica decisione entro cinque giorni dalla data di comunicazione.



Un'autorizzazione a una modifica sostanziale subordinata a determinate condizioni è limitata a condizioni che, per la loro natura, non possono essere soddisfatte al momento di detta autorizzazione.

2. Se, in base alla conclusione dello Stato membro relatore, la modifica sostanziale è ritenuta accettabile o accettabile a condizioni specifiche, tale conclusione è considerata come conclusione dello Stato membro interessato.

In deroga al primo comma, uno Stato membro interessato può essere in disaccordo con tale conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente sulla base delle seguenti motivazioni:

- a) nel caso in cui consideri che la partecipazione alla sperimentazione clinica porterebbe un soggetto a ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica in tale Stato membro interessato;
- b) violazione del proprio diritto nazionale di cui all'articolo 90;
- c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e robustezza dei dati presentate a norma dell'articolo 18, paragrafo 4 o 6.

Se lo Stato membro interessato è in disaccordo con la conclusione in base al secondo comma, esso comunica il proprio disaccordo, unitamente ad una giustificazione dettagliata, mediante il portale UE, alla Commissione, a tutti gli Stati membri e al promotore.

Uno Stato membro interessato rifiuta di autorizzare una modifica sostanziale qualora non concordi con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla parte I della relazione di valutazione dello Stato membro relatore per uno qualsiasi dei motivi di cui al secondo comma oppure qualora un comitato etico abbia espresso un parere negativo che, a norma del diritto di tale Stato membro interessato, è valido in tale intero Stato membro. Tale Stato membro prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto.

3. Se, secondo la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, la modifica sostanziale non è accettabile, detta conclusione è considerata la conclusione di tutti gli Stati membri interessati.

4. Se lo Stato membro interessato non notifica al promotore la propria decisione entro il termine di cui al paragrafo 1, la conclusione sulla relazione di valutazione è considerata come la 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 sei giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda, lo Stato membro interessato comunica al promotore, mediante il portale UE, se:

- a) la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione; e
- b) il fascicolo di domanda è completo in conformità all'allegato II.

2. Se lo Stato membro interessato non dà notifica al promotore entro il termine di cui al paragrafo 1, si considera che la modifica sostanziale di cui alla domanda riguardi un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione e che il fascicolo di domanda sia completo.

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 il fascicolo di domanda non è completo, ne informa il promotore mediante il portale UE e stabilisce un termine massimo di dieci giorni entro cui il promotore può presentare osservazioni in merito alla domanda o completare il fascicolo di domanda mediante il portale UE.

Entro cinque giorni dalla ricezione delle osservazioni o del fascicolo di domanda completo, lo Stato membro relatore notifica al promotore se la domanda è conforme o no ai requisiti di cui al paragrafo 1, lettere a) e b).

Se lo Stato membro interessato non dà notifica al promotore entro il termine di cui al secondo comma, si considera che la modifica sostanziale riguarda un aspetto compreso nella parte II della relazione di valutazione e che il fascicolo di domanda sia completo.

Se il promotore non presenta osservazioni o non completa il fascicolo di domanda entro il termine di cui al primo comma, la domanda di autorizzazione decade nello Stato membro interessato.

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

5. Lo Stato membro interessato valuta la domanda e notifica al promotore mediante il portale UE, la parte II del rapporto di valutazione, comprese le sue conclusioni, e la decisione se la modifica sostanziale è autorizzata, se autorizzata a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

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

Un'autorizzazione a una modifica sostanziale subordinata a determinate condizioni è limitata a condizioni che, per la loro natura, non possono essere soddisfatte al momento di tale autorizzazione.

6. Durante il termine di cui al paragrafo 5, secondo comma, lo Stato membro interessato può chiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati, informazioni aggiuntive concernenti la modifica sostanziale per quanto riguarda il proprio territorio.

Al fine di ottenere tali informazioni aggiuntive dal promotore, lo Stato membro interessato può prorogare il termine di cui al paragrafo 5, secondo comma, di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dallo Stato membro interessato e che non deve eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, lo Stato membro interessato completa la propria valutazione entro un massimo di diciannove giorni.

Se il promotore non fornisce informazioni aggiuntive entro il termine stabilito dallo Stato membro interessato e conformemente al terzo comma, la domanda deve considerarsi decaduta in quello Stato membro.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate mediante il portale UE.

7. Uno Stato membro interessato rifiuta di autorizzare una modifica sostanziale qualora ritenga, per motivi debitamente giustificati, che gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione non siano rispettati o qualora un parere negativo sia stato espresso da un comitato etico il cui parere, in base al diritto nazionale dello Stato membro interessato, ha validità per l'intero territorio di tale Stato membro. Tale Stato membro prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto.

8. Se lo Stato membro interessato non notifica al promotore la propria decisione entro i termini stabiliti ai paragrafi 5 e 6, la modifica sostanziale deve considerarsi autorizzata in quello Stato membro.

#### *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 dell'articolo 17.

2. Gli aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione sono valutati in conformità dell'articolo 18 e gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione sono valutati in conformità dell'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 e presenta la relazione, comprese le sue conclusioni, al promotore, entro trentotto giorni dalla data di convalida.
2. Durante il termine di cui al paragrafo 1, lo Stato membro interessato può chiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati, informazioni aggiuntive concernenti la modifica sostanziale per quanto riguarda il proprio territorio.
3. Al fine di ottenere e fare la revisione delle informazioni aggiuntive di cui al paragrafo 2 dal promotore, conformemente al terzo e quarto comma, lo Stato membro interessato può prorogare il termine di cui al paragrafo 1 di massimo trentun giorni.

Il promotore presenta le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dallo Stato membro interessato che non deve eccedere i dodici giorni dalla ricezione della richiesta.

Alla ricezione delle informazioni aggiuntive, lo Stato membro interessato completa la propria valutazione entro un massimo di diciannove giorni.

Se il promotore non fornisce le informazioni aggiuntive richieste entro il termine stabilito dallo Stato membro interessato conformemente al secondo comma, la domanda si considera decaduta in quello Stato membro.

La richiesta di informazioni aggiuntive e le informazioni stesse sono presentate 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 al promotore mediante il portale UE se la modifica sostanziale è autorizzata, se autorizzata a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata.

La notifica è effettuata mediante un'unica decisione entro cinque giorni dalla data di comunicazione o, se successivo, dall'ultimo giorno del periodo di valutazione di cui all'articolo 22.

Un'autorizzazione a una modifica sostanziale subordinata a determinate condizioni è limitata a condizioni che, per la loro natura, non possono essere soddisfatte al momento di tale autorizzazione.

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

In deroga al primo comma, uno Stato membro interessato può essere in disaccordo con la conclusione dello Stato membro relatore esclusivamente in base alle seguenti motivazioni:

- a) ove consideri che detta partecipazione alla sperimentazione clinica porti un soggetto a ricevere un trattamento di livello inferiore rispetto alla normale pratica clinica nello Stato membro interessato;
- b) violazione del proprio diritto nazionale di cui all'articolo 90;
- c) osservazioni relative alla sicurezza dei soggetti e all'affidabilità e robustezza dei dati presentate a norma dell'articolo 18, paragrafo 4 o 6.

Se lo Stato membro interessato è in disaccordo con la conclusione in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione in base al secondo comma, esso comunica il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata, mediante il portale UE alla Commissione, a tutti gli Stati membri e al promotore.

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. Uno Stato membro interessato rifiuta di autorizzare una modifica sostanziale qualora non concordi con la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione per uno qualsiasi dei motivi di cui al paragrafo 2, secondo comma, oppure qualora ritenga, per motivi debitamente giustificati, che gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione non siano rispettati o qualora un parere negativo sia stato espresso da un comitato etico il cui parere, in base al diritto nazionale dello Stato membro interessato, ha validità per l'intero territorio di tale Stato membro. Lo Stato membro interessato prevede una procedura di ricorso nei confronti di tale rifiuto.
5. Se, secondo la conclusione dello Stato membro relatore in merito alla modifica sostanziale di aspetti compresi nella parte I della relazione di valutazione, la modifica sostanziale non è accettabile, tale conclusione è considerata quella dello Stato membro interessato.
6. Se lo Stato membro interessato non notifica al promotore 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 corrisponda alla decisione dello Stato membro interessato in merito alla domanda di autorizzazione alla modifica sostanziale.

#### *Articolo 24*

### **Persone incaricate di valutare la domanda di modifica sostanziale**

L'articolo 9 si applica alle valutazioni previste nel presente capo.

#### 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 richiesta e tutte le informazioni necessarie alla convalida e alla valutazione di cui al capo II e relative a:
  - a) conduzione della sperimentazione clinica, compreso il contesto scientifico e le disposizioni adottate;
  - b) promotori, sperimentatori, potenziali soggetti, soggetti e siti di sperimentazione clinica;
  - c) medicinali sperimentali e, se del caso, medicinali ausiliari, in particolare le loro caratteristiche, etichettatura, fabbricazione e controllo;
  - d) misure per la protezione dei soggetti;
  - e) giustificazione relativa alla classificazione della sperimentazione clinica come sperimentazione clinica a basso livello di intervento, ove così dichiarato dal promotore.

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

2. Il fascicolo di domanda di autorizzazione a una modifica sostanziale contiene tutta la documentazione richiesta e le informazioni 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 mediante il numero UE della sperimentazione di cui all'articolo 81, paragrafo 1, terzo comma («numero UE di sperimentazione»);
  - b) una descrizione chiara della modifica sostanziale, in particolare la natura e le ragioni 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 e la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

L'elenco della documentazione richiesta e delle informazioni è stabilito all'allegato II.

3. Le informazioni non cliniche presentate in un fascicolo di domanda si basano su dati ottenuti da studi conformi al diritto dell'Unione in materia di principi della buona pratica di laboratorio, applicabile al momento dell'effettuazione di tali studi.

4. Se nel fascicolo di domanda si fa riferimento a dati ottenuti in una sperimentazione clinica, tale sperimentazione clinica deve essere stata condotta in conformità del presente regolamento o, se è stata condotta prima della data di cui all'articolo 99, secondo comma, in conformità della direttiva 2001/20/CE.

5. Se la sperimentazione clinica di cui al paragrafo 4 è stata condotta al di fuori dell'Unione, essa deve essere stata condotta in conformità a principi equivalenti a quelli stabiliti dal presente regolamento in materia di diritti e sicurezza dei soggetti e affidabilità e robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

6. I dati ottenuti da una sperimentazione clinica avviata a partire dalla data indicata all'articolo 99, secondo comma, sono presentati in un fascicolo di domanda solo se tale sperimentazione clinica è stata inserita prima dell'avvio in un registro pubblico che è un registro primario o associato o un fornitore di dati dell'ICTRP dell'OMS.

I dati ottenuti da sperimentazioni cliniche iniziate prima della data indicata all'articolo 99, secondo comma, sono presentati in un fascicolo di domanda se sono stati inseriti in un registro pubblico che rappresenta un registro primario o associato o un fornitore di dati della piattaforma internazionale dei registri delle sperimentazioni cliniche dell'ICTRP dell'OMS o se i risultati di tale sperimentazione clinica sono stati pubblicati in una pubblicazione scientifica indipendente oggetto di valutazione *inter pares*.

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 conformemente all'articolo 85 riguardo alla modifica degli allegati I e II allo scopo di adeguarli al progresso tecnico o di tener conto degli sviluppi normativi internazionali che interessano l'Unione o gli Stati membri, nel campo delle sperimentazioni cliniche.

#### 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, per i soggetti o la salute pubblica, giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili e la conformità a questa condizione è costantemente verificata;
- b) i soggetti o, qualora un soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato è stato informato conformemente all'articolo 29, paragrafi da 2 a 6;

- c) i soggetti o, qualora un soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato ha fornito il proprio consenso informato conformemente all'articolo 29, paragrafi 1, 7 e 8;
- d) 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 della direttiva 95/46/CE;
- e) la sperimentazione clinica è stata disegnata in modo da causare nella minor misura possibile dolore, disagio, paura e altri rischi prevedibili per il soggetto e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente nel protocollo e sono oggetto di continua verifica;
- f) l'assistenza medica fornita al soggetto è di competenza di un medico adeguatamente qualificato o, se del caso, di un odontoiatra qualificato;
- g) al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, al suo rappresentante legalmente designato sono stati forniti i recapiti di un organismo presso il quale è possibile ottenere ulteriori informazioni, se necessario;
- h) i soggetti non hanno subito alcun indebito condizionamento, anche di natura finanziaria, per partecipare alla sperimentazione clinica.

2. Fatta salva la direttiva 95/46/CE, il promotore può chiedere al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato, nel momento in cui il soggetto o il suo rappresentante legalmente designato fornisce il proprio consenso informato alla partecipazione alla sperimentazione clinica, di acconsentire all'uso dei suoi dati al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica esclusivamente per fini scientifici. Il soggetto o il suo rappresentante legalmente designato può revocare tale consenso in qualunque momento.

La ricerca scientifica che utilizzi i dati al di fuori di quanto previsto nel protocollo della sperimentazione clinica è condotta in conformità del diritto applicabile in materia di protezione dei dati.

3. Qualsiasi soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato, può ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, senza alcun conseguente detrimento e senza dover fornire alcuna giustificazione, revocando il proprio consenso informato. Fatta salva la direttiva 95/46/CE, la revoca del consenso informato non pregiudica le attività già svolte e l'utilizzo dei dati ottenuti sulla base del consenso informato prima della sua revoca.

#### Articolo 29

#### Consenso informato

1. Il consenso informato è scritto, datato e firmato dalla persona che tiene il colloquio di cui al paragrafo 2, lettera c), e dal soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, dal suo rappresentante legalmente designato, dopo essere stato debitamente informato conformemente al paragrafo 2. Se il soggetto non è in grado di scrivere, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi, alla presenza di almeno un testimone imparziale. In tal caso il testimone appone la propria firma e la data sul documento del consenso informato. Il soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato riceve una copia della documentazione (o della registrazione) con cui è stato ottenuto il consenso informato. Il consenso informato è documentato. Al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato è concesso un periodo di tempo adeguato affinché possa soppesare la sua decisione di partecipare alla sperimentazione clinica.

2. Le informazioni fornite al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, al suo rappresentante legalmente designato al fine di ottenere il suo consenso informato:

- a) consentono al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato di comprendere:
  - i) la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione clinica,
  - ii) i diritti e le garanzie riconosciuti al soggetto in relazione alla sua protezione, in particolare il suo diritto di rifiutarsi di partecipare e il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, senza alcun conseguente detrimento e senza dover fornire alcuna giustificazione,
  - iii) le condizioni in base alle quali è condotta la sperimentazione clinica, compresa la durata prevista della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica; e
  - iv) i possibili trattamenti alternativi, comprese le misure di follow-up qualora la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sia sospesa,
- b) sono esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili ai non addetti ai lavori;

- c) sono fornite in occasione di un colloquio preliminare con un membro del gruppo di sperimentazione adeguatamente qualificato a norma del diritto dello Stato membro interessato;
  - d) contengono informazioni sul sistema di risarcimento danni di cui all'articolo 76, paragrafo 1; e
  - e) contengono il numero UE della sperimentazione nonché informazioni relative alla disponibilità dei risultati della sperimentazione clinica in conformità del paragrafo 6.
3. Le informazioni di cui al paragrafo 2 sono redatte per iscritto e sono a disposizione del soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, del suo rappresentante legalmente designato.
  4. Durante il colloquio di cui al paragrafo 2, lettera c), è prestata un'attenzione particolare alle esigenze di informazione dei singoli soggetti e di specifiche popolazioni di pazienti, come pure ai metodi impiegati per fornire le informazioni.
  5. Durante il colloquio di cui al paragrafo 2, lettera c), è verificata la comprensione delle informazioni da parte del soggetto.
  6. Il soggetto è informato del fatto che la sintesi dei risultati della sperimentazione clinica e una sintesi presentata in termini comprensibili ai non addetti ai lavori saranno messe a disposizione nella banca dati UE, di cui all'articolo 81 («banca dati UE»), a norma dell'articolo 37, paragrafo 4, indipendentemente dall'esito della sperimentazione clinica e, nella misura possibile, di quando tali sintesi saranno disponibili.
  7. Il presente regolamento fa salvo il diritto nazionale che prevede che sul modulo per il consenso informato possano essere richieste sia la firma della persona incapace sia quella del rappresentante legalmente designato.
  8. Il presente regolamento lascia impregiudicato il diritto nazionale in base al quale, in aggiunta al consenso informato fornito dal rappresentante legalmente designato, anche i minori in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni loro fornite danno il proprio assenso a partecipare a una sperimentazione clinica.

#### Articolo 30

##### **Consenso informato nelle sperimentazioni nell'ambito di cluster trials**

1. Qualora una sperimentazione clinica sia condotta esclusivamente in uno Stato membro, lo stesso Stato membro, fatto salvo l'articolo 35 e in deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere b), c) e g), all'articolo 29, paragrafo 1, all'articolo 29, paragrafo 2, lettera c), all'articolo 29, paragrafi 3, 4 e 5, all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a), b) e c), e all'articolo 32, paragrafo 1, lettere a), b) e c), può consentire allo sperimentatore di ottenere il consenso informato mediante le modalità semplificate di cui al paragrafo 2 del presente articolo, purché siano rispettate tutte le condizioni di cui al paragrafo 3 del presente articolo.
2. Per le sperimentazioni cliniche che soddisfano le condizioni di cui al paragrafo 3, si ritiene che il consenso informato sia stato ottenuto se:
  - a) le informazioni richieste a norma dell'articolo 29, paragrafo 2, lettere a), b), d) ed e), sono fornite conformemente a quanto stabilito nel protocollo prima dell'inclusione del soggetto nella sperimentazione clinica e tali informazioni precisano, in particolare, che il soggetto può rifiutarsi di partecipare alla sperimentazione clinica, o ritirarsi in qualsiasi momento dalla stessa, senza alcun conseguente detrimento; e
  - b) il potenziale soggetto, dopo essere stato informato, non oppone obiezioni alla sua partecipazione alla sperimentazione clinica.
3. Il consenso informato può essere ottenuto mediante le modalità semplificate di cui al paragrafo 2 se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:
  - a) le modalità semplificate per l'acquisizione del consenso informato non sono in contraddizione con il diritto nazionale dello Stato membro interessato;
  - b) la metodologia della sperimentazione clinica presuppone, nell'ambito della sperimentazione clinica, la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di soggetti singoli per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali;
  - c) la sperimentazione clinica appartiene alla categoria delle «sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento» e i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- d) non vi sono interventi diversi dal trattamento standard dei soggetti interessati;
  - e) il protocollo giustifica i motivi per l'acquisizione del consenso informato secondo modalità semplificate e descrive la portata delle informazioni fornite ai soggetti nonché le modalità per fornire tali informazioni.
4. Lo sperimentatore documenta tutti i rifiuti e i ritiri e assicura che per la sperimentazione clinica non siano raccolti dati relativi a soggetti che si rifiutano di parteciparvi o che si sono ritirati da essa.

#### Articolo 31

##### **Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci**

1. Nel caso di soggetti incapaci che non hanno fornito, o non hanno rifiutato di fornire, 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 loro rappresentante legalmente designato;
  - b) i soggetti incapaci hanno ricevuto le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, in maniera adeguata alla loro capacità di comprenderle;
  - c) lo sperimentatore rispetta il desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
  - d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica;
  - e) è essenziale che la sperimentazione clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca;
  - f) la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto;
  - g) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:
    - i) al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; oppure
    - ii) alla popolazione rappresentata dai soggetti incapaci interessati, determinati benefici se la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica potenzialmente letale o debilitante da cui il soggetto è affetto e se tale sperimentazione comporta solo un rischio e un onere minimi per il soggetto incapace interessato rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.
2. Il paragrafo 1, lettera g, punto ii), fa salve eventuali norme nazionali più severe che vietino la realizzazione di tali sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci qualora non vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al soggetto un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati.
3. Il soggetto partecipa quanto più possibile alla procedura di acquisizione del consenso informato.

#### Articolo 32

##### **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 loro rappresentante legalmente designato;
  - b) i minori hanno ricevuto dagli sperimentatori o dai membri del gruppo di sperimentazione qualificati o esperti nel trattare con minori le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale;



- c) il desiderio esplicito di un minore, in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento dalla medesima è rispettato dallo sperimentatore;
  - d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica;
  - e) la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare trattamenti per una condizione clinica che colpisce solo i minori oppure la sperimentazione clinica è essenziale in relazione ai minori per convalidare dati ottenuti da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;
  - f) la sperimentazione clinica 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) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:
    - i) al minore interessato un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; o
    - ii) determinati benefici alla popolazione rappresentata dal minore interessato e che tale sperimentazione clinica comporti solo un rischio e un onere minimi per tale minore rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.
2. Il minore partecipa alla procedura di acquisizione del consenso informato in una forma adeguata alla sua età e maturità intellettuale.
3. Qualora il minore raggiunga la maggiore età ai sensi del diritto nazionale dello Stato membro interessato nel corso di una sperimentazione clinica, affinché il soggetto possa continuare a parteciparvi è obbligatoria l'acquisizione dello specifico consenso informato.

#### Articolo 33

##### **Sperimentazioni cliniche su donne in gravidanza o allattamento**

La conduzione di una sperimentazione clinica su donne in gravidanza o allattamento è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) la sperimentazione clinica può potenzialmente recare alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, benefici diretti superiori ai rischi e agli oneri associati, oppure
- b) se tale sperimentazione clinica non reca alcun beneficio diretto alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, la sua conduzione è consentita solo se:
  - i) una sperimentazione clinica di efficacia comparabile non può essere condotta su donne che non siano in gravidanza o allattamento;
  - ii) la sperimentazione clinica contribuisce al conseguimento di risultati in grado di recare beneficio alle donne in gravidanza o allattamento o ad altre donne in relazione alla riproduzione o ad altri embrioni, feti o neonati, nonché
  - iii) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per la donna in gravidanza o allattamento interessata, per l'embrione, il feto o il neonato;
- c) qualora la ricerca sia condotta su donne in allattamento, è prestata particolare attenzione ad evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute del bambino; e
- d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica.

#### Articolo 34

##### **Misure nazionali supplementari**

Gli Stati membri possono prevedere misure supplementari in relazione a persone che prestano servizio militare obbligatorio, quelle in stato di detenzione, quelle che non possono prendere parte a sperimentazioni cliniche in virtù di decisioni giudiziarie nonché a persone che si trovano in residenze sanitarie assistenziali.

*Articolo 35***Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza**

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere b) e c), all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 32, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato a partecipare a una sperimentazione clinica e le informazioni relative alla sperimentazione clinica possono essere fornite dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- a) il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica 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) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;
- c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;
- d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto;
- e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;
- f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

2. In seguito a un intervento a norma del paragrafo 1, si cerca di ottenere il consenso informato a norma dell'articolo 29 per proseguire la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica, 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, lo sperimentatore cerca di ottenere il consenso informato dal suo rappresentante legalmente designato senza indebito ritardo e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato;
- b) per quanto riguarda gli altri soggetti, lo sperimentatore cerca di ottenere senza indebito ritardo il consenso informato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida, e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida.

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato.

3. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

## CAPO VI

**AVVIO, CONCLUSIONE, INTERRUZIONE TEMPORANEA E CONCLUSIONE ANTICIPATA DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA***Articolo 36***Notifica dell'avvio di una sperimentazione clinica e della conclusione dell'arruolamento dei soggetti**

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

Tale notifica è effettuata entro quindici giorni dall'avvio della sperimentazione clinica associata a tale Stato membro.

2. Il promotore notifica a ciascuno Stato membro interessato la prima visita del primo soggetto associata a tale Stato membro mediante il portale UE.

La notifica è effettuata entro quindici giorni dalla prima visita del primo soggetto associata a tale Stato membro.

3. Il promotore 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 è effettuata entro quindici giorni dalla conclusione dell'arruolamento dei soggetti. In caso di riavvio dell'arruolamento si applica il paragrafo 1.

#### Articolo 37

#### **Conclusione di una sperimentazione clinica, interruzione temporanea e conclusione anticipata di una sperimentazione clinica e trasmissione dei risultati**

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

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

2. Il promotore notifica a ciascuno Stato membro interessato la conclusione di una sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri interessati mediante il portale UE.

La notifica è effettuata entro quindici giorni dalla conclusione della sperimentazione clinica nell'ultimo Stato membro interessato.

3. Il promotore notifica a ciascuno Stato membro interessato la conclusione di una sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri interessati e in tutti i paesi terzi dove la sperimentazione clinica è stata condotta mediante il portale UE.

La notifica è effettuata entro quindici giorni dalla conclusione della sperimentazione clinica nell'ultimo tra gli Stati membri interessati e i paesi terzi dove la sperimentazione clinica è stata condotta.

4. Indipendentemente dall'esito di una sperimentazione clinica, entro un anno dalla sua conclusione in tutti gli Stati membri interessati, il promotore trasmette una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica alla banca dati UE. Il contenuto di tale sintesi è indicato all'allegato IV.

Essa è accompagnata da una sintesi scritta in modo comprensibile ai non addetti ai lavori. Il contenuto di tale sintesi è indicato all'allegato V.

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

Oltre alla sintesi dei risultati, se la sperimentazione clinica era destinata a essere utilizzata per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio per un medicinale sperimentale, il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio trasmette alla banca dati UE il rapporto sullo studio clinico entro trenta giorni dal giorno in cui l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa, che il processo decisionale relativo ad una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio è stato completato o dopo che il richiedente di un'autorizzazione all'immissione in commercio ha ritirato la richiesta.

Nei casi in cui il promotore decida di condividere dati grezzi su base volontaria, la Commissione elabora linee guida relative al formato e alla condivisione di tali dati.

5. Il promotore notifica a ciascuno Stato membro interessato un'interruzione temporanea di una sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri interessati per motivi che non incidono sul rapporto rischi/benefici mediante il portale UE.

La notifica è effettuata entro quindici giorni dalla interruzione temporanea della sperimentazione clinica in tutti gli Stati membri interessati e riporta i motivi di tale azione.

6. Qualora una sperimentazione clinica temporaneamente interrotta di cui al paragrafo 5 sia ripresa, il promotore ne dà notifica a ciascuno Stato membro interessato mediante il portale UE.

La notifica è effettuata entro quindici giorni dal riavvio della sperimentazione clinica temporaneamente interrotta in tutti gli Stati membri interessati.

7. Se una sperimentazione clinica temporaneamente interrotta non è riavviata entro due anni, la data di scadenza di tale periodo o la data in cui il promotore decide di non riavviare la sperimentazione clinica, se inferiore ai due anni, è considerata la data di conclusione della sperimentazione clinica. In caso di conclusione anticipata della sperimentazione clinica, la data della conclusione anticipata è considerata la data di conclusione della sperimentazione clinica.

In caso di conclusione anticipata della sperimentazione clinica per motivi che non incidono sul rapporto rischi/benefici, il promotore notifica a ciascuno Stato membro interessato mediante il portale UE i motivi di tale azione e, se del caso, le misure di follow-up per i soggetti.

8. Fatto salvo il paragrafo 4, se il protocollo della sperimentazione clinica prevede una data per l'analisi intermedia dei dati 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 per l'analisi intermedia dei dati.

#### *Articolo 38*

### **Interruzione temporanea o conclusione anticipata da parte del promotore per motivi inerenti alla sicurezza dei soggetti**

1. Ai fini del presente regolamento, l'interruzione temporanea o la conclusione anticipata di una sperimentazione clinica a causa di un mutamento del rapporto rischi/benefici è notificata agli Stati membri interessati mediante il portale UE.

Tale notifica è effettuata senza indebito ritardo e comunque entro un termine massimo di quindici giorni dalla data dell'interruzione temporanea o della conclusione anticipata. Essa riporta i motivi di tale azione e specifica le misure di follow-up.

2. Il riavvio della sperimentazione clinica successivo a un'interruzione temporanea di cui al paragrafo 1 equivale a una modifica sostanziale soggetta alla procedura di autorizzazione di cui al capo III.

#### *Articolo 39*

### **Aggiornamento dei contenuti della sintesi dei risultati e della sintesi per i non addetti ai lavori**

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 89 riguardo alla modifica degli allegati IV e V allo scopo di adeguarli al progresso tecnico o di tener conto degli sviluppi regolatori internazionali che interessano l'Unione o gli Stati membri, nel campo delle sperimentazioni cliniche.

#### CAPO VII

### **COMUNICAZIONI IN MATERIA DI SICUREZZA NEL CONTESTO DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

#### *Articolo 40*

### **Banca dati elettronica per le comunicazioni in materia di sicurezza**

1. L'Agenzia europea per i medicinali, istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004 (l'«Agenzia») istituisce e gestisce una banca dati elettronica ai fini delle comunicazioni di cui agli articoli 42 e 43. La banca dati è un modulo della banca dati di cui all'articolo 24 del regolamento (CE) n. 726/2004 («banca dati Eudravigilance»).

2. L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri, elabora un modulo strutturato standard online per le segnalazioni da parte dei promotori di sospette reazioni avverse gravi e inattese nella banca dati di cui al paragrafo 1.

*Articolo 41***Comunicazione al promotore di eventi avversi e di eventi avversi gravi da parte dello sperimentatore**

1. Lo sperimentatore registra e documenta gli eventi avversi o i risultati anomali di analisi di laboratorio che il protocollo reputa essenziali ai fini della valutazione della sicurezza e li comunica al promotore, in conformità ai requisiti di comunicazione ed entro i termini previsti nel protocollo.
2. Lo sperimentatore registra e documenta tutti gli eventi avversi, salvo diversa indicazione del protocollo. Lo sperimentatore comunica al promotore tutti gli eventi avversi gravi che si manifestano in soggetti che ha trattato nel corso della sperimentazione clinica, salvo diversa indicazione del protocollo.

Lo sperimentatore comunica gli eventi avversi gravi al promotore, senza indebito ritardo e comunque entro un termine massimo di ventiquattro ore dopo essere venuto a conoscenza degli eventi, a meno che, per taluni eventi avversi gravi, il protocollo non preveda alcun obbligo di comunicazione immediata. Se del caso, lo sperimentatore trasmette al promotore una relazione di follow-up per consentirgli di valutare se l'evento avverso grave incida sul rapporto rischi/benefici della sperimentazione clinica.

3. Il promotore conserva le registrazioni dettagliate di tutti gli eventi avversi comunicatigli dallo sperimentatore.
4. Se lo sperimentatore viene a conoscenza di un evento avverso grave avente un rapporto causale sospetto con il medicinale sperimentale, che si manifesta dopo la fine della sperimentazione clinica su un soggetto da lui trattato, comunica senza indebito ritardo l'evento avverso grave al promotore.

*Articolo 42***Segnalazione all'Agenzia di sospette reazioni avverse gravi e inattese da parte del promotore**

1. Il promotore di una sperimentazione clinica condotta in almeno uno Stato membro comunica tempestivamente per via elettronica alla banca dati di cui all'articolo 40, paragrafo 1, tutte le informazioni pertinenti relativamente alle seguenti sospette reazioni avverse gravi e inattese:

- a) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese ai medicinali che si verificano nel corso di tale sperimentazione clinica, siano esse insorte in un sito di sperimentazione clinica nell'Unione o in un paese terzo;
- b) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese correlate alla stessa sostanza attiva, indipendentemente dalla forma farmaceutica e dal dosaggio o dall'indicazione oggetto della sperimentazione, ai medicinali sperimentali usati nella sperimentazione clinica, che si verificano nell'ambito di una sperimentazione clinica condotta esclusivamente in un paese terzo, se tale sperimentazione clinica è promossa:
  - i) da tale promotore, oppure
  - ii) da un altro promotore che appartiene alla stessa società madre quale promotore della sperimentazione clinica o che partecipa allo sviluppo congiunto di un medicinale, sulla base di un accordo formale con il promotore della sperimentazione clinica. A tal fine, non si considera uno sviluppo congiunto la fornitura del medicinale sperimentale o di informazioni relative alla sicurezza a un futuro potenziale titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio; e
- c) tutte le sospette reazioni avverse gravi e inattese ai medicinali della sperimentazione verificatesi in uno dei soggetti della sperimentazione clinica, che sono individuate dal promotore o di cui quest'ultimo è venuto a conoscenza dopo la fine della sperimentazione.

2. Il termine per le comunicazioni all'Agenzia delle sospette reazioni avverse gravi e inattese da parte del promotore è commisurato alla gravità della reazione ed è il seguente:

- a) in caso di sospette reazioni avverse gravi e inattese mortali o che mettono in pericolo la vita del soggetto, nel minor tempo possibile e comunque entro un termine massimo di sette giorni dal momento in cui il promotore è venuto a conoscenza della reazione;
- b) in caso di sospette reazioni avverse gravi e inattese non mortali o che non mettono in pericolo la vita del soggetto, entro un termine massimo di quindici giorni dopo che il promotore è venuto a conoscenza della reazione;
- c) in caso di una sospetta reazione avversa grave e inattesa inizialmente ritenuta non mortale o non pericolosa per la vita del soggetto ma che si rivela esserlo, nel minor tempo possibile e comunque entro un termine massimo di sette giorni dal momento in cui il promotore è venuto a conoscenza della mortalità o pericolosità della reazione.

Se è necessario assicurare segnalazioni tempestive, il promotore, in conformità dell'allegato III, sezione 2.4, può presentare una relazione iniziale incompleta, seguita da una relazione completa.

3. Se la scarsità di risorse non consente a un promotore di effettuare la segnalazione alla banca dati di cui all'articolo 40, paragrafo 1, ed esso ha il consenso dello Stato membro interessato, può segnalare allo Stato membro nel quale si è verificata la sospetta reazione avversa grave e inattesa. Lo Stato membro comunica la sospetta reazione avversa grave e inattesa in conformità del paragrafo 1 del presente articolo.

#### *Articolo 43*

### **Relazione annuale all'Agenzia da parte del promotore**

1. Per quanto riguarda i medicinali sperimentali diversi dai placebo, il promotore trasmette annualmente all'Agenzia, attraverso la banca dati di cui all'articolo 40, paragrafo 1, una relazione sulla sicurezza di ciascun medicinale sperimentale utilizzato in una sperimentazione clinica di cui è il promotore.
2. In caso di sperimentazioni cliniche che comportano l'uso di più di un medicinale sperimentale, il promotore può, se previsto dal protocollo, presentare una relazione unica sulla sicurezza relativa a tutti i medicinali utilizzati in tale sperimentazione clinica.
3. La relazione annuale di cui al paragrafo 1 contiene unicamente dati aggregati e anonimi.
4. 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 dal promotore utilizzando il medicinale sperimentale.

#### *Articolo 44*

### **Valutazione da parte degli Stati membri**

1. L'Agenzia trasmette agli Stati membri interessati, per via elettronica, le informazioni comunicate in conformità degli articoli 42 e 43.
2. Gli Stati membri cooperano alla valutazione delle informazioni comunicate in conformità degli articoli 42 e 43. La Commissione può definire o modificar le norme relative a tale cooperazione mediante atti di esecuzione. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 88, paragrafo 2.
3. Il comitato etico responsabile partecipa alla valutazione delle informazioni di cui ai paragrafi 1 e 2, se ciò è previsto dal diritto nazionale dello Stato membro interessato.

#### *Articolo 45*

### **Aspetti tecnici**

Gli aspetti tecnici relativi alle comunicazioni in materia di sicurezza in conformità con gli articoli da 41 a 44 sono indicati all'allegato III. Se necessario ai fini del miglioramento del livello di protezione dei soggetti, alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 89 riguardo alla modifica dell'allegato III al fine di perseguire uno dei seguenti obiettivi:

- a) migliorare le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali;
- b) adeguare i requisiti tecnici al progresso tecnico;
- c) tenere conto degli sviluppi regolatori internazionali nell'ambito dei requisiti di sicurezza delle sperimentazioni cliniche approvati da organismi ai quali partecipano l'Unione o gli Stati membri.

#### *Articolo 46*

### **Comunicazioni relative ai medicinali ausiliari**

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

## CAPO VIII

**CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA, VIGILANZA DA PARTE DEL PROMOTORE, FORMAZIONE ED ESPERIENZA, MEDICINALI AUSILIARI***Articolo 47***Conformità al protocollo e alla buona pratica clinica**

Il promotore di una sperimentazione clinica e lo sperimentatore garantiscono che la sperimentazione clinica sia condotta in conformità al protocollo e ai principi della buona pratica clinica.

Fatte salve qualsiasi altra disposizione del diritto dell'Unione o le linee guida della Commissione, il promotore e lo sperimentatore, nel redigere il protocollo e nell'applicare il presente regolamento e il protocollo, tengono altresì opportunamente conto degli standard di qualità e delle linee guida ICH di buona pratica clinica.

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

*Articolo 48***Monitoraggio**

Al fine di verificare che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti siano protetti, che i dati comunicati siano affidabili e robusti e che la sperimentazione clinica sia condotta nel rispetto delle disposizioni del presente regolamento, il promotore monitora adeguatamente la conduzione di una sperimentazione clinica. L'entità e la natura del monitoraggio sono determinate dal promotore sulla base di una valutazione che tenga conto 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; e
- c) il grado di scostamento dell'intervento dalla normale pratica clinica.

*Articolo 49***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 devono essere qualificati, in termini di istruzione, formazione ed esperienza, ad assolvere ai propri compiti.

*Articolo 50***Idoneità dei siti di sperimentazione clinica**

Le strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica devono essere idonee alla conduzione della sperimentazione clinica stessa nel rispetto delle disposizioni del presente regolamento.

*Articolo 51***Tracciabilità, conservazione, restituzione e distruzione dei medicinali sperimentali**

1. I medicinali sperimentali devono essere rintracciabili. Essi sono conservati, restituiti e/o distrutti in maniera appropriata e proporzionata al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, in particolare prendendo in considerazione se il medicinale sperimentale sia un medicinale sperimentale autorizzato e se la sperimentazione clinica sia 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 tracciabilità, alla conservazione, alla restituzione e alla distruzione dei medicinali di cui al paragrafo 1.

#### *Articolo 52*

### **Comunicazione di gravi violazioni**

1. Il promotore notifica agli Stati membri interessati una grave violazione del presente regolamento o della versione del protocollo applicabile al momento della violazione mediante il portale UE senza indebito ritardo e comunque non oltre 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 di un soggetto o sull'affidabilità e sulla robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

#### *Articolo 53*

### **Altri obblighi in materia di comunicazione pertinente ai fini della sicurezza dei soggetti**

1. Il promotore notifica agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, tutti gli eventi inattesi che incidono sul rapporto rischi/benefici della sperimentazione clinica, ma che non costituiscono sospette reazioni avverse gravi e inattese di cui all'articolo 42. Tale notifica è effettuata senza indebito ritardo e comunque entro un termine massimo di quindici giorni dalla data in cui il promotore è venuto a conoscenza dell'evento.

2. Il promotore trasmette agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, tutti i verbali delle ispezioni effettuate dalle autorità di paesi terzi relative alla sperimentazione clinica. Qualora richiesto da uno Stato membro interessato, il promotore presenta una traduzione del verbale o della sua sintesi in una lingua ufficiale dell'Unione indicata nella richiesta.

#### *Articolo 54*

### **Misure urgenti in materia di sicurezza**

1. Qualora un evento inatteso incida verosimilmente in maniera significativa sul rapporto rischio/beneficio, il promotore e lo sperimentatore adottano misure urgenti appropriate in materia di sicurezza per proteggere i soggetti.

2. Il promotore notifica agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, l'evento e le misure adottate.

Tale notifica è effettuata senza indebito ritardo e comunque entro un termine massimo di sette giorni dalla data di adozione delle misure.

3. Il presente articolo fa salvi i capi III e VII.

#### *Articolo 55*

### **Dossier per lo sperimentatore**

1. Il promotore fornisce allo sperimentatore il dossier per lo sperimentatore.

2. Il dossier per lo sperimentatore è aggiornato se sono disponibili nuove e rilevanti informazioni in materia di sicurezza, ed è revisionato dal promotore almeno una volta all'anno.



*Articolo 56***Registrazione, elaborazione, gestione e conservazione delle informazioni**

1. Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica sono registrate, elaborate, gestite e conservate dal promotore o dallo sperimentatore, a seconda dei casi, 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 del diritto 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 da rivelazione, diffusione, modifica non autorizzati o illeciti, o dalla distruzione o perdita accidentale, in particolare quando il trattamento comporta la trasmissione attraverso una rete telematica.

*Articolo 57***Fascicolo permanente della sperimentazione clinica**

Il promotore e lo sperimentatore conservano un fascicolo permanente della sperimentazione clinica. Il fascicolo permanente della sperimentazione clinica contiene in ogni momento i documenti essenziali ad essa relativi che consentono di verificare la conduzione di una sperimentazione clinica e la qualità dei dati ottenuti, tenendo conto di tutte le caratteristiche della sperimentazione, con l'indicazione, in particolare, se si tratti o no di una sperimentazione clinica a basso livello di intervento. Esso è facilmente consultabile e direttamente accessibile agli Stati membri qualora questi lo richiedano.

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

*Articolo 58***Archiviazione del fascicolo permanente della sperimentazione clinica**

A meno che il diritto dell'Unione preveda un periodo di archiviazione maggiore, il promotore e lo sperimentatore conservano il contenuto del fascicolo permanente della sperimentazione clinica per almeno venticinque anni dalla conclusione della medesima. Tuttavia, le cartelle cliniche dei soggetti sono archiviate in conformità del diritto nazionale.

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

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

Il promotore 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 deve essere rintracciabile.

*Articolo 59***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 il promotore non può essere ragionevolmente tenuto a utilizzare un medicinale ausiliario autorizzato. Nel protocollo è inclusa una giustificazione specifica a tal fine.

3. Gli Stati membri assicurano che medicinali ausiliari non autorizzati possano essere immessi nel loro territorio ai fini dell'utilizzo in una sperimentazione clinica conformemente al paragrafo 2.

#### CAPO IX

### FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI MEDICINALI SPERIMENTALI E DI MEDICINALI AUSILIARI

#### Articolo 60

#### **Ambito di applicazione del presente capo**

Il presente capo si applica alla fabbricazione e all'importazione di medicinali sperimentali e di medicinali ausiliari.

#### Articolo 61

#### **Autorizzazione alla fabbricazione e all'importazione**

1. La fabbricazione e l'importazione di medicinali sperimentali 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 almeno una persona qualificata che possiede i requisiti stabiliti all'articolo 49, paragrafi 2 e 3, della direttiva 2001/83/CE («persona qualificata»).
3. Il richiedente specifica, nella domanda di autorizzazione, i tipi e le forme farmaceutiche del medicinale sperimentale fabbricato o importato, le operazioni di fabbricazione o importazione, se del caso il processo di fabbricazione, il sito presso cui saranno fabbricati i medicinali sperimentali o il sito nell'Unione dove essi saranno importati, nonché informazioni dettagliate riguardanti la persona qualificata.
4. All'autorizzazione di cui al paragrafo 1 si applicano, mutatis mutandis, gli articoli da 42 a 45 e l'articolo 46, lettera e), della direttiva 2001/83/CE.
5. Il paragrafo 1 non si applica a nessuna delle seguenti operazioni:
  - a) rietichettatura o riconfezionamento quando tali operazioni sono 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 sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro;
  - b) preparazione di radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione quando tale operazione viene effettuata in ospedali, centri sanitari o cliniche, da farmacisti o altre persone legalmente autorizzate a detta operazione nello Stato membro interessato e purché i medicinali sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro;
  - c) preparazione dei medicinali di cui all'articolo 3, punti 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE per l'utilizzo come medicinali sperimentali quando tale processo è effettuato in ospedali, centri sanitari o cliniche legalmente autorizzati a dette operazioni nello Stato membro interessato e purché i medicinali sperimentali siano destinati a essere utilizzati esclusivamente in ospedali, centri sanitari o cliniche che partecipano alla stessa sperimentazione clinica nel medesimo Stato membro.
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 robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Gli Stati membri effettuano regolarmente ispezioni su tali operazioni.

*Articolo 62***Responsabilità della persona qualificata**

1. La persona qualificata garantisce che ciascun lotto di medicinali sperimentali fabbricati o importati nell'Unione sia conforme ai requisiti stabiliti all'articolo 63 e certifica che tali requisiti siano soddisfatti.
2. La certificazione di cui al paragrafo 1 è resa disponibile dal promotore su richiesta dello Stato membro interessato.

*Articolo 63***Fabbricazione e importazione**

1. I medicinali sperimentali 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 robustezza dei dati clinici ottenuti dalla sperimentazione clinica («buone prassi di fabbricazione»). Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 89 riguardo alla specificazione di principi e linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione nonché alle modalità dettagliate di ispezione al fine di garantire la qualità dei medicinali sperimentali, tenendo conto della sicurezza dei soggetti o dell'affidabilità e robustezza dei dati, del progresso tecnico e degli sviluppi normativi internazionali che interessano l'Unione o gli Stati membri.

Inoltre, la Commissione adotta e pubblica linee guida dettagliate conformi ai principi relativi alle buone prassi di fabbricazione e le rivede se necessario al fine di tenere conto del progresso tecnico e scientifico.

2. Il paragrafo 1 non si applica alle operazioni di cui all'articolo 61, paragrafo 5.
3. I medicinali sperimentali importati nell'Unione devono essere fabbricati applicando norme di qualità almeno equivalenti a quelle stabilite in base al paragrafo 1.
4. Gli Stati membri assicurano il rispetto delle disposizioni del presente articolo mediante ispezioni.

*Articolo 64***Modifica dei medicinali sperimentali autorizzati**

Gli articoli 61, 62 e 63 si applicano ai medicinali sperimentali autorizzati esclusivamente per quanto riguarda eventuali modifiche di tali medicinali non coperte da un'autorizzazione all'immissione in commercio.

*Articolo 65***Fabbricazione di medicinali ausiliari**

Se il medicinale ausiliario non è autorizzato o se un medicinale ausiliario autorizzato è modificato e tale modifica non è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio, lo stesso deve essere fabbricato in conformità alle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 63, paragrafo 1, o almeno a una norma equivalente al fine di garantirne una qualità adeguata.

## CAPO X

**ETICHETTATURA***Articolo 66***Medicinali sperimentali non autorizzati e medicinali ausiliari non autorizzati**

1. Le seguenti informazioni figurano sull confezionamento esterno e sul confezionamento interno dei medicinali sperimentali non autorizzati e dei medicinali ausiliari non autorizzati:
  - a) informazioni per identificare le persone da contattare o coinvolte 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 che devono essere riportate sull'confezionamento esterno e sul confezionamento interno devono garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo inoltre conto del disegno della sperimentazione clinica, del fatto che i prodotti siano medicinali sperimentali o medicinali ausiliari e di eventuali caratteristiche specifiche di tali prodotti.

Le informazioni che devono essere riportate sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno devono essere chiaramente leggibili.

L'allegato VI riporta l'elenco delle informazioni che devono figurare sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno.

#### *Articolo 67*

### **Medicinali sperimentali autorizzati e medicinali ausiliari autorizzati**

1. I medicinali sperimentali autorizzati e i medicinali ausiliari autorizzati sono etichettati
  - a) conformemente all'articolo 66, paragrafo 1; oppure
  - b) conformemente al titolo V della direttiva 2001/83/CE.
2. In deroga al paragrafo 1, lettera b), se le circostanze specifiche di una sperimentazione clinica, stabilite nel protocollo, lo richiedono per garantire la sicurezza dei soggetti o l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti da una sperimentazione clinica, sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno dei medicinali sperimentali autorizzati devono essere riportati dettagli aggiuntivi relativi all'identificazione della sperimentazione clinica e della persona da contattare. La sezione C dell'allegato VI riporta l'elenco delle informazioni che devono essere presenti sul confezionamento esterno e sul confezionamento interno.

#### *Articolo 68*

### **Radiofarmaci utilizzati come medicinali sperimentali o come medicinali ausiliari per diagnosi clinica**

Gli articoli 66 e 67 non si applicano ai radiofarmaci utilizzati come medicinali diagnostici in fase di sperimentazione o medicinali diagnostici ausiliari.

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

#### *Articolo 69*

### **Lingua**

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

#### *Articolo 70*

### **Atti delegati**

Alla Commissione è conferito il potere di adottare atti delegati conformemente all'articolo 89 riguardo alla modifica dell'allegato VI al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti in una sperimentazione clinica o per tener conto del progresso tecnico.

## CAPO XI

**PROMOTORE E SPERIMENTATORE***Articolo 71***Promotore**

Una sperimentazione clinica può avere uno o più promotori.

Qualsiasi promotore può delegare, mediante un contratto scritto, una parte o la totalità dei suoi compiti a una persona fisica, a una società, a un'istituzione o a un'organizzazione. Tale delega non pregiudica la responsabilità del promotore, soprattutto per quanto concerne la sicurezza dei soggetti, l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Lo sperimentatore e il promotore possono essere la stessa persona.

*Articolo 72***Co-sponsorizzazione**

1. Fatto salvo l'articolo 74, se una sperimentazione clinica ha più di un promotore, tutti i promotori hanno le responsabilità previste per un promotore dal presente regolamento, a meno che non decidano altrimenti in un contratto scritto che ne stabilisce le rispettive responsabilità. Se il contratto non specifica a quale promotore è attribuita una determinata responsabilità, tale responsabilità ricade su tutti i promotori.
2. In deroga al paragrafo 1, i promotori hanno la responsabilità congiunta di stabilire:
  - a) un promotore responsabile del rispetto degli obblighi propri di un promotore nelle procedure di autorizzazione di cui ai capi II e III;
  - b) un promotore responsabile in qualità di punto di contatto per la ricezione di tutti i quesiti dei soggetti, degli sperimentatori o di qualsiasi Stato membro interessato in merito alla sperimentazione clinica e la fornitura delle relative risposte;
  - c) un promotore responsabile dell'attuazione delle misure adottate conformemente all'articolo 77.

*Articolo 73***Sperimentatore principale**

Uno sperimentatore principale assicura che la sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica rispetti le disposizioni del presente regolamento.

Lo sperimentatore principale assegna compiti ai membri del gruppo di sperimentatori in modo tale da non compromettere la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

*Articolo 74***Rappresentante legale del promotore nell'Unione**

1. Se il promotore di una sperimentazione clinica non è stabilito nell'Unione, tale promotore garantisce che una persona fisica o giuridica sia stabilita nell'Unione in qualità di suo rappresentante legale. Tale rappresentante legale è incaricato di garantire l'osservanza degli obblighi del promotore a norma del presente regolamento ed è il destinatario di tutte le comunicazioni con il promotore ivi previste. Qualsiasi comunicazione trasmessa a tale rappresentante legale è considerata una comunicazione al promotore.
2. Gli Stati membri possono scegliere di non applicare il paragrafo 1 per quanto concerne le sperimentazioni cliniche condotte esclusivamente all'interno del loro territorio, o nel loro territorio e in quello di un paese terzo, purché garantiscano che il promotore designi almeno una persona da contattare sul loro territorio in relazione a tale sperimentazione clinica che sia il destinatario di tutte le comunicazioni con il promotore previste nel presente regolamento.

3. Per quanto concerne le sperimentazioni cliniche condotte in più di uno Stato membro, tutti gli Stati membri in questione possono scegliere di non applicare il paragrafo 1 purché garantiscano che il promotore designi almeno una persona da contattare nell'Unione in relazione a tale sperimentazione clinica che sia il destinatario di tutte le comunicazioni con il promotore previste nel presente regolamento.

#### *Articolo 75*

### **Responsabilità**

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

#### CAPO XII

### **RISARCIMENTO DANNI**

#### *Articolo 76*

### **Risarcimento danni**

1. Gli Stati membri garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione a una sperimentazione clinica condotta nel loro territorio sotto forma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi che siano equivalenti, quanto a finalità, e commisurati alla natura e portata del rischio.
2. Il promotore e lo sperimentatore utilizzano i sistemi di cui al paragrafo 1 nella forma adeguata per lo Stato membro interessato in cui è condotta la sperimentazione clinica.
3. Gli Stati membri non richiedono al promotore l'uso supplementare dei sistemi di cui al paragrafo 1 per sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento se ogni possibile danno che un soggetto può subire a causa dell'utilizzo del medicinale sperimentale conformemente al protocollo della specifica sperimentazione clinica sul territorio di tale Stato membro è coperto dal sistema di risarcimento applicabile già esistente.

#### CAPO XIII

### **VIGILANZA DA PARTE DEGLI STATI MEMBRI, ISPEZIONI E CONTROLLI DELL'UNIONE**

#### *Articolo 77*

### **Misure correttive che gli Stati membri devono adottare**

1. Se uno Stato membro interessato ha ragioni giustificate di ritenere che i requisiti stabiliti nel presente regolamento siano venuti a mancare, esso può adottare le seguenti misure all'interno del proprio territorio:
  - a) revocare l'autorizzazione di una sperimentazione clinica;
  - b) sospendere una sperimentazione clinica;
  - c) richiedere al promotore di modificare qualsiasi aspetto della sperimentazione clinica.
2. Prima di adottare una delle misure di cui al paragrafo 1, lo Stato membro interessato chiede il parere del promotore e/o dello sperimentatore, a meno che non sia richiesta un'azione immediata. Tale parere è reso entro sette giorni.
3. Lo Stato membro interessato, subito dopo aver adottato una misura di cui al paragrafo 1, informa tutti gli Stati membri interessati mediante il portale UE.
4. Ogni Stato membro interessato può consultare gli altri Stati membri interessati prima di adottare una delle misure di cui al paragrafo 1.

*Articolo 78***Ispezioni degli Stati membri**

1. Gli Stati membri designano ispettori incaricati di effettuare ispezioni al fine di vigilare sulla conformità al presente regolamento. Gli Stati membri garantiscono che le qualifiche e la formazione degli ispettori siano adeguate.
2. Le ispezioni sono svolte sotto la responsabilità dello Stato membro in cui esse sono effettuate.
3. Se uno Stato membro interessato intende effettuare un'ispezione sul proprio territorio o in un paese terzo 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 dei risultati dell'ispezione.
4. I promotori non commerciali possono essere esentati dal pagamento degli eventuali oneri di ispezione.
5. Al fine di utilizzare in modo efficace le risorse disponibili ed evitare duplicazioni, l'Agenzia coordina la cooperazione tra gli Stati membri interessati in materia di ispezioni condotte negli Stati membri, in paesi terzi e di ispezioni condotte nel quadro di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in conformità al regolamento (CE) n. 726/2004.
6. Dopo un'ispezione, lo Stato membro sotto la cui responsabilità è stata effettuata l'ispezione redige un verbale di ispezione. Tale Stato membro rende il verbale di ispezione accessibile all'entità ispezionata e al promotore della relativa sperimentazione clinica e la trasmette mediante il portale UE.
7. La Commissione specifica, mediante atti di esecuzione, le modalità dettagliate delle procedure di ispezione, compresi i requisiti in materia di qualifica e formazione degli ispettori. Tali atti di esecuzione sono adottati secondo la procedura d'esame di cui all'articolo 88, paragrafo 2.

*Articolo 79***Controlli 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 al punto 8 dell'introduzione e ai principi generali contenuti nell'allegato I 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 5, del presente regolamento.
2. I controlli dell'Unione di cui al paragrafo 1, lettera a), sono organizzati in cooperazione con gli Stati membri interessati.

La Commissione, in cooperazione con gli Stati membri, elabora un programma per i controlli dell'Unione di cui al paragrafo 1, lettere b) e c).

La Commissione elabora, per ciascun controllo dell'Unione effettuato, una relazione sui risultati. Ove opportuno, tali relazioni contengono raccomandazioni. La Commissione trasmette tali relazioni mediante il portale UE.

## CAPO XIV

**INFRASTRUTTURE INFORMATICHE***Articolo 80***Portale UE**

L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un portale a livello di Unione che funge da unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche in conformità al presente regolamento. Il portale UE è di livello tecnico avanzato e di facile uso, e consente di evitare lavoro non necessario.

I dati e le informazioni presentati mediante il portale UE sono conservati nella banca dati UE.

#### Articolo 81

##### **Banca dati UE**

1. L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce una banca dati UE a livello di Unione. L'Agenzia è considerata il responsabile del trattamento della banca dati UE e ha la responsabilità di evitare duplicazioni superflue tra tale banca dati UE e le banche dati EudraCT e Eudravigilance.

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

La banca dati UE identifica ciascuna sperimentazione clinica con un numero UE della sperimentazione unico. Il promotore fa riferimento a tale numero UE della sperimentazione in qualsiasi successiva comunicazione relativa o riferita a tale sperimentazione clinica.

2. L'istituzione della banca dati UE consente alle autorità competenti degli Stati membri interessati di cooperare, per quanto necessario, all'applicazione del presente regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche. Facilita inoltre la comunicazione tra i promotori e gli Stati membri interessati e consente ai promotori di richiamare precedenti domande di autorizzazione a una sperimentazione clinica o a una modifica sostanziale. Consente altresì ai cittadini dell'Unione di avere accesso a informazioni cliniche riguardanti i medicinali. A tal fine, tutte le informazioni contenute nella banca dati UE sono in un formato di agevole consultazione, tutti i dati collegati sono raggruppati mediante il numero UE della sperimentazione e collegamenti ipertestuali mettono in relazione dati e documenti affini presenti nella banca dati UE e in altre banche dati gestite dall'Agenzia.

3. La banca dati UE sostiene la registrazione e la presentazione al dizionario dei medicinali contenuto nella banca dati Eudravigilance di tutti i dati sui medicinali privi di autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione e le sostanze non autorizzate come parte di un medicinale nell'Unione, che sono necessarie per la gestione di tale dizionario. A tale scopo, oltre che per consentire ai promotori di fare riferimento a precedenti domande, si assegna un numero UE del medicinale a ciascun medicinale privo di autorizzazione all'immissione in commercio e un codice UE della sostanza attiva a ciascuna nuova sostanza attiva non precedentemente autorizzata come parte di un medicinale nell'Unione. Ciò avviene prima o nel corso della domanda di autorizzazione alla prima sperimentazione clinica con tale medicinale o sostanza attiva, presentata a norma del presente regolamento. Tali numeri devono essere menzionati in tutte le successive domande di sperimentazioni cliniche e modifiche sostanziali.

I dati presentati in conformità del primo comma che descrivono i medicinali e le sostanze rispettano le norme dell'Unione e internazionali per l'identificazione dei medicinali e delle sostanze attive. Qualora un medicinale sperimentale abbia già un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE e/o una sostanza attiva sia parte di un medicinale con un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione, i relativi numeri di prodotto e di sostanza attiva sono indicati nella domanda di sperimentazione clinica.

4. 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:

- a) protezione dei dati personali in conformità al regolamento (CE) n. 45/2001;
- b) protezione di informazioni commerciali di carattere riservato, in particolare tenendo conto dello status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, a meno che non vi sia un interesse pubblico prevalente alla divulgazione;
- c) protezione di comunicazioni riservate tra Stati membri in relazione all'elaborazione della relazione di valutazione;
- d) garanzia di una vigilanza efficace degli Stati membri sulla conduzione di una sperimentazione clinica.

5. Fatto salvo il paragrafo 4, a meno che non vi sia un interesse pubblico prevalente alla divulgazione, i dati contenuti nel fascicolo di domanda non sono accessibili al pubblico prima che sia presa una decisione in merito alla sperimentazione clinica.

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

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



8. L'interfaccia per l'utente della banca dati UE è disponibile in tutte le lingue ufficiali dell'Unione.
9. Il promotore 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 interessati.
10. L'Agenzia, 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 o cancellazione dei dati inesatti o incompleti. Nell'ambito delle rispettive responsabilità, l'Agenzia, la Commissione e gli Stati membri garantiscono che i dati inesatti e trattati illecitamente siano cancellati, in conformità al diritto applicabile. Le correzioni e le cancellazioni sono effettuate quanto prima e comunque entro sessanta giorni dalla richiesta di un interessato.

#### Articolo 82

### Funzionalità del portale e della banca dati UE

1. L'agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, elabora le specifiche funzionali del portale UE e della banca dati UE, insieme al calendario per la relativa applicazione.
2. Il consiglio di amministrazione dell'Agenzia, sulla base di una relazione di revisione contabile indipendente, informa la Commissione di aver verificato la piena funzionalità del portale UE e della banca dati UE e la conformità dei sistemi alle specifiche funzionali redatte a norma del paragrafo 1.
3. La Commissione, dopo aver accertato che le condizioni di cui al paragrafo 2 sono soddisfatte, pubblica un avviso a riguardo nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

#### CAPO XV

### COOPERAZIONE TRA STATI MEMBRI

#### Articolo 83

### 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 alla Commissione il referente di cui al paragrafo 1. La Commissione pubblica l'elenco dei referenti nazionali.

#### Articolo 84

### Sostegno dell'Agenzia e della Commissione

L'Agenzia 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 gestendo e aggiornando il portale UE e la banca dati UE conformemente all'esperienza acquisita durante l'attuazione del presente regolamento.

La Commissione sostiene il funzionamento della cooperazione degli Stati membri di cui all'articolo 44, paragrafo 2.

#### Articolo 85

### 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 83.

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 84, secondo comma;
  - c) elabora raccomandazioni sui criteri riguardanti la selezione di uno Stato membro relatore.
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. I punti all'ordine del giorno delle riunioni sono inseriti su richiesta della Commissione o di uno Stato membro.
5. I servizi della Commissione provvedono al segretariato.
6. Il CTAG elabora il proprio regolamento interno, che è reso pubblico.

#### CAPO XVI

#### TARIFFE

##### *Articolo 86*

#### **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. Gli Stati membri possono stabilire tariffe ridotte per sperimentazioni cliniche non commerciali.

##### *Articolo 87*

#### **Pagamento unico 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 88*

#### **Procedura di 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.

Qualora il comitato non esprima alcun parere, la Commissione non adotta il progetto di atto di esecuzione e si applica l'articolo 5, paragrafo 4, terzo comma, del regolamento (UE) n. 182/2011.

##### *Articolo 89*

#### **Esercizio della delega**

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

2. Il potere di adottare atti delegati di cui agli articoli 27, 39, 45, 63, paragrafo 1 e all'articolo 70, è conferito alla Commissione per un periodo di cinque anni a decorrere dalla data di cui all'articolo 99, secondo comma. La Commissione elabora una relazione sulla delega di potere al più tardi sei mesi prima della scadenza del periodo di cinque anni. La delega di potere è tacitamente prorogata per periodi di identica durata, a meno che il Parlamento europeo o il Consiglio non si oppongano a tale proroga entro tre mesi prima della scadenza di ciascun periodo.
3. La delega di potere di cui agli articoli 27, 39, 45, 63, paragrafo 1 e all'articolo 70, 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, 39, 45, 63, paragrafo 1 e all'articolo 70, entra in vigore solo se né il Parlamento europeo né il Consiglio hanno sollevato obiezioni entro il termine di due 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 due mesi su iniziativa del Parlamento europeo o del Consiglio.

#### CAPO XVIII

#### DISPOSIZIONI VARIE

##### Articolo 90

#### Requisiti specifici per gruppi speciali di medicinali

Il presente regolamento non osta all'applicazione del diritto nazionale che vieta o limita l'utilizzo di tipi specifici di cellule umane o animali oppure la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono in o derivano da tali cellule, oppure di medicinali a fini abortivi o di medicinali contenenti sostanze stupefacenti ai sensi delle vigenti convenzioni internazionali pertinenti quali la convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti del 1961. Gli Stati membri comunicano alla Commissione il testo di tale diritto nazionale.

Non possono essere effettuate sperimentazioni cliniche di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto.

##### Articolo 91

#### Rapporto con altra legislazione dell'Unione

Il presente regolamento fa salva la direttiva 97/43/Euratom del Consiglio <sup>(1)</sup>, la direttiva 96/29/Euratom del Consiglio <sup>(2)</sup>, la direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(3)</sup>, la direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(4)</sup>, la direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(5)</sup>, la direttiva 2010/53/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(6)</sup> e la direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(7)</sup>.

<sup>(1)</sup> Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio, del 30 giugno 1997, riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom (GU L 180 del 9.7.1997, pag. 22).

<sup>(2)</sup> Direttiva 96/29/Euratom del Consiglio, del 13 maggio 1996, che stabilisce le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti (GU L 159 del 29.6.1996, pag. 1).

<sup>(3)</sup> Direttiva 2001/18/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 marzo 2001, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati e che abroga la direttiva 90/220/CEE del Consiglio (GU L 106 del 17.4.2001, pag. 1).

<sup>(4)</sup> Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani (GU L 102 del 7.4.2004, pag. 48).

<sup>(5)</sup> Direttiva 2002/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 gennaio 2003, che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti e che modifica la direttiva 2001/83/CE (GU L 33 dell'8.2.2003, pag. 30).

<sup>(6)</sup> Direttiva 2010/53/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 luglio 2010, relativa alle norme di qualità e sicurezza degli organi umani destinati ai trapianti (GU L 207 del 6.8.2010, pag. 14).

<sup>(7)</sup> Direttiva 2009/41/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati (GU L 125 del 21.5.2009, pag. 75).

*Articolo 92***Medicinali sperimentali, altri prodotti e procedure 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 sperimentali, dei medicinali ausiliari, dei dispositivi medici utilizzati per la relativa somministrazione e delle procedure specificatamente previste dal protocollo non sono a carico del soggetto, salvo quanto altrimenti disposto dal diritto dello Stato membro interessato.

*Articolo 93***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 a norma del presente regolamento si applica il regolamento (CE) n. 45/2001.

*Articolo 94***Sanzioni**

1. Gli Stati membri stabiliscono il regime sanzionatorio applicabile alle violazioni del presente regolamento e adottano tutte le misure necessarie per garantirne l'effettiva applicazione. Le sanzioni sono efficaci, proporzionate e dissuasive.
2. Le norme di cui al paragrafo 1 si applicano, tra l'altro, ai seguenti casi:
  - a) mancato rispetto delle disposizioni di cui al presente regolamento in merito alla presentazione di informazioni destinate ad essere rese pubbliche nella banca dati UE;
  - b) mancato rispetto delle disposizioni di cui al presente regolamento in merito alla sicurezza.

*Articolo 95***Responsabilità civile e penale**

Il presente regolamento fa salvo il diritto nazionale e dell'Unione in merito alla responsabilità civile e penale di un promotore o di uno sperimentatore.

## CAPO XIX

**DISPOSIZIONI FINALI***Articolo 96***Abrogazione**

1. La direttiva 2001/20/CE è abrogata a decorrere dalla data di cui all'articolo 99, secondo comma.
2. I riferimenti alla direttiva 2001/20/CE si intendono fatti al presente regolamento e si leggono secondo la tavola di concordanza di cui all'allegato VII.

*Articolo 97***Revisione**

Cinque anni dopo la data indicata all'articolo 99, secondo comma, e successivamente ogni cinque anni, la Commissione trasmette al Parlamento europeo e al Consiglio una relazione sull'applicazione del presente regolamento. Tale relazione include una valutazione dell'impatto del regolamento sul progresso scientifico e tecnologico, informazioni esaustive sui diversi tipi di sperimentazioni cliniche autorizzate a norma del presente regolamento e le misure da adottare per mantenere competitiva la ricerca clinica europea. La Commissione, se del caso, presenta una proposta legislativa basata su tale relazione allo scopo di aggiornare le disposizioni del presente regolamento.

*Articolo 98***Disposizione transitoria**

1. In deroga all'articolo 96, paragrafo 1, del presente regolamento, se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica è stata presentata prima della data indicata all'articolo 99, secondo comma, del presente regolamento in conformità della direttiva 2001/20/CE, tale sperimentazione clinica continua a essere disciplinata da detta direttiva per i tre anni successivi a tale data.

2. In deroga all'articolo 96, paragrafo 1, del presente regolamento, se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica è presentata nel periodo compreso tra i sei mesi dalla data di pubblicazione dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del presente regolamento e i diciotto mesi dalla data di pubblicazione di tale avviso, oppure, qualora la pubblicazione di tale avviso avvenga prima del 28 novembre 2015, qualora la domanda sia presentata tra il 28 maggio 2016 e il 28 maggio 2017, tale sperimentazione clinica può essere avviata in conformità degli articoli 6, 7 e 9 della direttiva 2001/20/CE. Tale sperimentazione clinica continua a essere disciplinata da detta direttiva fino a quarantadue mesi dalla data di pubblicazione dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, del presente regolamento, oppure, qualora la pubblicazione avvenga prima del 28 novembre 2015, fino al 28 maggio 2019.

*Articolo 99***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 da sei mesi dopo la pubblicazione dell'avviso di cui all'articolo 82, paragrafo 3, ma comunque non prima del 28 maggio 2016.

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

Fatto a Strasburgo, il 16 aprile 2014

*Per il Parlamento europeo*

*Il presidente*

M. SCHULZ

*Per il Consiglio*

*Il presidente*

D. KOURKOULAS

—

## ALLEGATO I

## FASCICOLO DI DOMANDA INIZIALE

## A. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Se del caso, il promotore fa riferimento ad eventuali domande precedenti. Se tali domande sono state presentate da un altro promotore, è presentato l'accordo scritto di quest'ultimo.
2. Se una sperimentazione clinica ha più di un promotore, si presentano nel fascicolo di domanda informazioni dettagliate sulle responsabilità di ciascun promotore.
3. La domanda è firmata dal promotore o da un suo rappresentante. La firma conferma che il promotore ha accertato che:
  - a) le informazioni fornite sono complete;
  - b) i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili;
  - c) la sperimentazione clinica deve essere condotta conformemente al protocollo; e
  - d) la sperimentazione clinica deve essere condotta conformemente al presente regolamento.
4. Il fascicolo di domanda relativo a una domanda limitata alla parte I della relazione di valutazione di cui all'articolo 11 si limita alle sezioni da B a J e alla sezione Q del presente allegato.
5. Fatto salvo l'articolo 26, il fascicolo relativo a una domanda limitata alla parte II della relazione di valutazione di cui all'articolo 11 e al fascicolo relativo a una domanda di cui all'articolo 14 si limita alle sezioni da K a R del presente allegato.

## B. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

6. La lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione e il numero universale di registrazione della sperimentazione e richiama l'attenzione sulle eventuali caratteristiche specifiche della sperimentazione clinica.
7. In tale lettera non è tuttavia necessario ripresentare le informazioni già comprese nel modulo di domanda UE, con le seguenti eccezioni:
  - a) caratteristiche specifiche della popolazione coinvolta nella sperimentazione clinica, ad esempio soggetti incapaci di fornire il proprio consenso o minori e donne in gravidanza o allattamento;
  - b) durante la sperimentazione clinica è somministrata per la prima volta agli esseri umani una nuova sostanza attiva;
  - c) l'Agenzia, uno Stato membro o un paese terzo ha fornito una consulenza scientifica sulla sperimentazione clinica o sul medicinale sperimentale; nonché
  - d) la sperimentazione clinica 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 (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);
  - e) i medicinali sperimentali o i medicinali ausiliari sono narcotici, psicotropi o radiofarmaci;
  - f) i medicinali sperimentali sono o contengono uno o più organismi geneticamente modificati;
  - g) il promotore ha ottenuto la qualifica di orfano per il medicinale sperimentale per una condizione clinica orfana;
  - h) un elenco esaustivo, che comprenda lo status normativo, di tutti i medicinali sperimentali e un elenco di tutti i medicinali ausiliari; e

- i) un elenco dei dispositivi medici che sono oggetto della sperimentazione clinica ma che non sono parte del medicinale o dei medicinali sperimentali, unitamente a una dichiarazione indicante se i dispositivi medici presentano la marcatura CE per l'uso previsto.
  8. La lettera di accompagnamento indica in che punto del fascicolo di domanda sono contenute le informazioni elencate al paragrafo 7.
  9. La lettera di accompagnamento indica se il promotore considera la sperimentazione clinica a basso livello di intervento e contiene la relativa motivazione dettagliata.
  10. La lettera di accompagnamento indica se la metodologia della sperimentazione clinica presuppone la designazione di gruppi di soggetti piuttosto che di singoli soggetti per la somministrazione di diversi medicinali sperimentali e, di conseguenza, se il consenso informato sarà ottenuto mediante modalità semplificate.
  11. La lettera di accompagnamento precisa in che punto del fascicolo di domanda siano contenute le informazioni necessarie per valutare se una reazione avversa costituisca una sospetta reazione avversa grave e inattesa, vale a dire le informazioni di riferimento sulla sicurezza.
  12. Nel caso si tratti di una nuova presentazione della domanda, la lettera di accompagnamento indica il numero UE della sperimentazione per la precedente domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica, evidenzia le modifiche rispetto alla presentazione precedente e, se del caso, specifica come sono state affrontate eventuali questioni irrisolte nella prima domanda di autorizzazione.
- C. MODULO DI DOMANDA UE
13. Il modulo di domanda UE è debitamente compilato.
- D. PROTOCOLLO
14. Il protocollo descrive l'obiettivo, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici, lo scopo e l'organizzazione della sperimentazione clinica.
  15. Il protocollo è identificato da:
    - a) titolo della sperimentazione clinica;
    - b) numero UE della sperimentazione;
    - c) numero di protocollo attribuito dal promotore, specifico per tutte le versioni del protocollo (se pertinente);
    - d) data e numero della versione, da aggiornare in caso di modifica;
    - e) titolo o denominazione abbreviati assegnati al protocollo; e
    - f) nome e indirizzo del promotore, nonché nome e funzione del rappresentante o dei rappresentanti del promotore autorizzati a firmare il protocollo o eventuali modifiche sostanziali del protocollo.
  16. Il protocollo, ove possibile, è scritto in un formato di facile accesso e consultazione, piuttosto che attraverso immagini scannerizzate.
  17. Il protocollo comprende almeno:
    - a) una dichiarazione indicante che la sperimentazione clinica deve essere condotta in conformità al protocollo, al presente regolamento e ai principi di buona pratica clinica;
    - b) un elenco esaustivo di tutti i medicinali sperimentali e di tutti i medicinali ausiliari;
    - c) una sintesi dei risultati di studi non clinici che potenzialmente hanno importanza clinica e di altre sperimentazioni cliniche rilevanti ai fini della sperimentazione clinica;
    - d) una sintesi dei rischi e dei benefici noti e potenziali, compresa una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6; per soggetti in sperimentazione clinica in una situazione di emergenza, devono essere documentati i motivi scientifici per ritenere che la partecipazione di tali soggetti alla sperimentazione sia potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante;
    - e) nel caso in cui i pazienti siano coinvolti nel disegno della sperimentazione clinica, una descrizione del loro coinvolgimento;

- f) una descrizione e giustificazione del dosaggio e della posologia, della via e modalità di somministrazione e della durata del trattamento per tutti i medicinali sperimentali e i medicinali ausiliari;
- g) una dichiarazione che indichi se i medicinali sperimentali e i medicinali ausiliari utilizzati nella sperimentazione clinica sono autorizzati; qualora siano autorizzati, deve essere dichiarato se sono utilizzati nella sperimentazione clinica in conformità alle condizioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio; qualora non siano autorizzati, deve essere fornita una giustificazione per l'utilizzo nella sperimentazione clinica di medicinali ausiliari non autorizzati utilizzati nella sperimentazione clinica;
- h) una descrizione dei gruppi e dei sottogruppi di soggetti che partecipano alla sperimentazione clinica, indicante, se presenti, i gruppi di soggetti con esigenze specifiche, ad esempio per età, per genere, per il fatto che i soggetti siano volontari sani o soggetti con malattie rare e ultrarare;
- i) riferimenti bibliografici e dati pertinenti alla sperimentazione clinica e che ne descrivono il contesto;
- j) un'analisi della rilevanza della sperimentazione clinica ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6;
- k) una descrizione del tipo di sperimentazione clinica da effettuare e un'analisi del disegno della sperimentazione (comprendente una rappresentazione schematica della progettazione, delle procedure e delle fasi del disegno dello studio, se del caso);
- l) una specificazione degli endpoint primari e degli endpoint secondari, se presenti, da misurare nel corso della sperimentazione clinica;
- m) una descrizione delle misure adottate per ridurre al minimo l'errore sistematico (bias), tra cui i metodi di randomizzazione e cecità, se del caso;
- n) una descrizione della durata prevista della partecipazione dei soggetti e una descrizione della sequenza e della durata di tutte le fasi della sperimentazione clinica, compreso il follow-up, se del caso;
- o) una definizione chiara e priva di ambiguità della conclusione della sperimentazione clinica in questione e, se non corrisponde alla data dell'ultima visita dell'ultimo soggetto, una specificazione della data stimata della conclusione e la relativa giustificazione;
- p) una descrizione dei criteri per la sospensione di parti della sperimentazione clinica o dell'intera sperimentazione clinica;
- q) le modalità per assicurare il mantenimento dei codici di randomizzazione del trattamento oggetto della sperimentazione clinica e le procedure per l'apertura dei codici;
- r) una descrizione delle procedure per l'identificazione dei dati da registrare direttamente nelle schede raccolta dati da considerare come dati originali;
- s) una descrizione delle modalità per assicurare il rispetto delle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici dei soggetti in sperimentazione clinica, ove applicabile, salvo nei casi in cui è contenuta in un documento separato;
- t) una descrizione delle procedure per la tracciabilità, conservazione, distruzione e restituzione del medicinale sperimentale e del medicinale ausiliario non autorizzato a norma dell'articolo 51;
- u) una descrizione dei metodi statistici da utilizzare, tra cui, qualora opportuno:
  - la tempistica di tutte le eventuali analisi intermedie programmate e il numero dei soggetti che si prevede di arruolare,
  - le ragioni della scelta delle dimensioni del campione,
  - i calcoli della potenza della sperimentazione clinica e la rilevanza clinica,
  - il livello di significatività da applicare,
  - i criteri per la conclusione della sperimentazione clinica,
  - le procedure per giustificare dati mancanti, non utilizzati e spuri e per comunicare eventuali deviazioni dal piano statistico originale; e
  - la selezione dei soggetti da includere nelle analisi,



- v) una descrizione dei criteri per l'inclusione e l'esclusione dei soggetti, compresi i criteri per ritirare singoli soggetti dal trattamento o dalla sperimentazione clinica;
  - w) una descrizione delle procedure relative al ritiro dei soggetti dal trattamento o dalla sperimentazione clinica, comprese le procedure per la raccolta di dati concernenti i soggetti ritirati, le procedure per la loro sostituzione e il follow-up dei soggetti che si sono ritirati dal trattamento o dalla sperimentazione clinica;
  - x) una giustificazione dell'inclusione di soggetti incapaci di fornire il loro consenso informato o di altre popolazioni particolari, come i minori;
  - y) una giustificazione della scelta del genere e dell'età dei soggetti e, nel caso in cui un determinato gruppo di genere o di età sia escluso dalle sperimentazioni cliniche o vi risulti sottorappresentato, una spiegazione dei motivi e una giustificazione dei criteri di esclusione;
  - z) una descrizione dettagliata della procedura di arruolamento e di acquisizione del consenso informato, in particolare nei casi in cui i soggetti siano incapaci di fornire il consenso informato;
  - aa) una descrizione dei trattamenti, compresi i medicinali, che sono consentiti o non consentiti prima o durante la sperimentazione clinica;
  - ab) una descrizione delle procedure di contabilità per la fornitura e la somministrazione di medicinali ai soggetti, compreso il mantenimento del cieco, ove applicabile;
  - ac) una descrizione delle procedure per controllare l'aderenza dei soggetti, ove applicabile;
  - ad) una descrizione delle modalità di monitoraggio nel corso della sperimentazione clinica;
  - ae) una descrizione delle modalità per fornire cure ai soggetti alla conclusione della loro partecipazione alla sperimentazione, qualora a seguito della partecipazione alla sperimentazione clinica siano necessarie cure aggiuntive e tali cure differiscano da quelle normalmente previste per la condizione clinica in questione;
  - af) una descrizione specifica dei parametri di efficacia e di sicurezza nonché dei metodi e dei tempi per la valutazione, la registrazione e l'analisi di tali parametri;
  - ag) una descrizione delle considerazioni etiche relative alla sperimentazione clinica, qualora non siano state già descritte altrove;
  - ah) una dichiarazione del promotore (nel protocollo o in un documento separato) che confermi che gli sperimentatori e le istituzioni coinvolte nella sperimentazione clinica devono consentire monitoraggio, audit e ispezioni regolatorie relativi alla sperimentazione clinica, anche fornendo accesso diretto a dati e documenti originali;
  - ai) una descrizione delle regole di pubblicazione;
  - aj) motivazioni debitamente documentate relative alla presentazione della sintesi dei risultati della sperimentazione clinica a distanza di oltre un anno;
  - ak) una descrizione delle modalità per la conformità delle norme applicabili in materia di protezione dei dati personali, in particolare delle misure organizzative e tecniche che saranno attuate per evitare l'accesso non autorizzato, la rivelazione, la diffusione, la modifica o la perdita delle informazioni e dei dati personali trattati;
  - al) una descrizione delle misure che verranno attuate per garantire la riservatezza dei dati e dei dati personali dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche;
  - am) una descrizione delle misure che saranno attuate in caso di violazioni della sicurezza dei dati per attenuare possibili eventi avversi.
18. 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.

19. Per quanto concerne la notifica degli eventi avversi, il protocollo individua le categorie:
    - a) degli eventi avversi o dei risultati di laboratorio anomali che sono cruciali ai fini delle valutazioni della sicurezza e che devono essere comunicati dallo sperimentatore al promotore;
    - b) degli eventi avversi gravi non soggetti a obbligo di comunicazione immediata da parte dello sperimentatore al promotore.
  20. Il protocollo descrive le procedure per:
    - a) il rilevamento e la registrazione degli eventi avversi da parte dello sperimentatore e la comunicazione al promotore di eventi avversi rilevanti da parte dello sperimentatore;
    - b) la comunicazione al promotore da parte dello sperimentatore degli eventi avversi gravi che sono stati identificati nel protocollo come non soggetti ad obbligo di notifica immediata;
    - c) la comunicazione da parte del promotore alla banca dati Eudragilance di sospette reazioni avverse gravi e inattese; e
    - d) il follow-up dei soggetti in seguito a reazioni avverse, compresi il tipo e la durata del follow-up.
  21. Nel caso in cui il promotore intenda presentare un'unica relazione sulla sicurezza di tutti i medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica, conformemente all'articolo 43, paragrafo 2, il protocollo ne indica le ragioni.
  22. Se necessario, il protocollo descrive le questioni inerenti all'etichettatura e all'apertura del cieco dei medicinali sperimentali.
  23. Il protocollo è accompagnato dallo statuto Carta del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza, ove applicabile;
  24. Il protocollo è accompagnato da una sua sintesi.
- E. DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE (INVESTIGATOR'S BROCHURE — IB)
25. Deve essere presentato un dossier per lo sperimentatore, elaborato conformemente alle più recenti conoscenze scientifiche e agli orientamenti internazionali.
  26. Lo scopo dell'IB è fornire agli sperimentatori e alle altre persone coinvolte nella sperimentazione clinica informazioni volte a facilitare la comprensione del rationale 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.
  27. Le informazioni contenute nell'IB sono presentate in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non promozionale 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. L'IB deve essere elaborato includendo tutte le informazioni e gli elementi di evidenza disponibili che avvalorano il rationale alla base della sperimentazione clinica proposta e la sicurezza dell'uso del medicinale sperimentale durante la sperimentazione clinica stessa. È presentato in forma di sintesi.
  28. Se il medicinale sperimentale è autorizzato e impiegato conformemente alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) costituisce l'IB approvato. 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 sperimentale nel quadro della sperimentazione clinica. Qualora il medicinale sperimentale sia identificato nel protocollo unicamente tramite la sostanza attiva, il promotore sceglie un RCP come documento equivalente all'IB per tutti i medicinali contenenti quella sostanza attiva e utilizzati in qualsiasi sito di sperimentazione clinica.
  29. Nel caso di una sperimentazione clinica multinazionale in cui il medicinale da impiegare in ciascuno Stato membro interessato è diverso sia quello autorizzato a livello nazionale e l'RCP sia diverso tra gli Stati membri interessati, il promotore sceglie un unico RCP per l'intera sperimentazione clinica. L'RCP scelto è quello più adatto a garantire la sicurezza dei pazienti.

30. Se il dossier per lo sperimentatore non è l'RCP, deve contenere una sezione chiaramente identificabile denominata «informazioni di riferimento sulla sicurezza» (IRS). Conformemente ai paragrafi 10 e 11 dell'allegato III, le IRS contengono le informazioni sul medicinale sperimentale e sulle modalità per identificare quali reazioni avverse devono essere considerate reazioni avverse attese, fornendo anche informazioni sulla frequenza e sulla natura di tali reazioni avverse.

F. DOCUMENTAZIONE RELATIVA ALLA CONFORMITÀ ALLE BUONE PRASSI DI FABBRICAZIONE (GMP) PER I MEDICINALI SPERIMENTALI

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

32. Non è necessario presentare alcuna documentazione qualora il medicinale sperimentale sia autorizzato e non sia modificato, indipendentemente dal fatto che sia fabbricato nell'Unione.

33. Se il medicinale sperimentale 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'Unione, deve essere presentata la seguente documentazione:

a) una copia dell'autorizzazione di cui all'articolo 61; nonché

b) una certificazione rilasciata dalla persona abilitata nell'Unione che attesti che la fabbricazione rispetta una GMP almeno equivalente alla GMP nell'Unione, salvo disposizioni specifiche previste da accordi di mutuo riconoscimento tra l'Unione e i paesi terzi.

34. In tutti gli altri casi va presentata una copia dell'autorizzazione di cui all'articolo 61.

35. Per le operazioni relative ai medicinali sperimentali, stabilite all'articolo 61, paragrafo 5, che non sono soggette ad autorizzazione a norma dell'articolo 61, va presentata la documentazione che attesta la conformità ai requisiti di cui all'articolo 61, paragrafo 6.

G. DOSSIER DEL MEDICINALE SPERIMENTALE (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER — IMPD)

36. L'IMPD fornisce informazioni relative alla qualità di qualsiasi medicinale sperimentale, alla sua fabbricazione e al suo controllo, nonché dati ottenuti da studi non clinici e dall'uso clinico.

1.1. **Dati relativi al medicinale sperimentale**

*Introduzione*

37. Per quanto riguarda i dati, l'IMPD può essere sostituito da altra documentazione che può essere presentata come documentazione a sé stante o con un IMPD semplificato. Per informazioni dettagliate sull'IMPD semplificato si rimanda alla sezione 1.2 «IMPD semplificato con rinvio ad altra documentazione».

38. Ciascuna sezione dell'IMPD inizia con un indice e un glossario dei termini.

39. Le informazioni riportate nell'IMPD sono concise. L'IMPD non deve essere inutilmente voluminoso. È preferibile presentare i dati in tabelle accompagnate da una breve descrizione che evidenzia i principali punti salienti.

*Dati qualitativi*

40. I dati di qualità sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 3 del documento tecnico comune dell'ICH.

*Dati non clinici di farmacologia e tossicologia*

41. L'IMPD contiene anche una sintesi dei dati non clinici di farmacologia e tossicologia di ogni medicinale sperimentale impiegato nella sperimentazione clinica, conformemente agli orientamenti internazionali e fornisce 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 evidenzia i principali punti salienti. Le sintesi degli studi condotti devono consentire di valutarne l'adeguatezza dello studio e se lo studio è stato condotto sulla base di un protocollo accettabile.

42. I dati non clinici di farmacologia e tossicologia sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 4 del documento tecnico comune dell'ICH.
43. L'IMPD 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.
44. L'IMPD deve contenere una dichiarazione attestante il rispetto dei principi della buona pratica di laboratorio o di norme equivalenti, di cui all'articolo 25, paragrafo 3.
45. Il materiale test 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 test prova deve essere sottoposta ai controlli necessari.

*Dati da precedenti sperimentazioni cliniche e sull'uso clinico*

46. Dati da precedenti sperimentazioni cliniche e dall'uso clinico sono presentati secondo una struttura logica analoga al formato previsto dal modulo 5 del documento tecnico comune dell'ICH.
47. La presente sezione fornisce una sintesi di tutti i dati disponibili relativi a sperimentazioni cliniche precedenti e all'uso clinico dei medicinali sperimentali.

Essa deve altresì contenere una dichiarazione attestante la conformità di tali sperimentazioni cliniche precedenti alla buona pratica clinica e un riferimento al registro pubblico di cui all'articolo 25, paragrafo 6.

*Valutazione complessiva dei rischi e dei benefici*

48. La presente sezione fornisce una breve sintesi integrata che analizza criticamente i dati clinici e non clinici relativi ai rischi e ai benefici potenziali del medicinale sperimentale nella sperimentazione clinica proposta, a meno che tali informazioni non siano già enunciate nel protocollo. In quest'ultimo caso la 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.
49. Se del caso, i margini di sicurezza sono descritti in termini di esposizione sistemica relativa al medicinale sperimentale, preferibilmente sulla base dei dati considerati più pertinenti tra i valori dell'area sotto la curva (area under the curve — 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.

## 1.2. IMPD con rinvio ad altra documentazione

50. Il richiedente può fare riferimento ad altra documentazione presentata come documentazione a sé stante o con il dossier semplificato dell'IMPD.

*Possibilità di rinvio al dossier per lo sperimentatore*

51. Il richiedente ha la possibilità di presentare un IMPD a sé stante oppure di rinviare al dossier per lo sperimentatore per quanto riguarda le IRS e le sintesi delle parti preclinica e clinica dell'IMPD. 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 sperimentale e sulla sicurezza del suo utilizzo nella sperimentazione clinica 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 dell'IMPD.

*Possibilità di rinvio al RCP*

52. Nel caso di medicinale sperimentale autorizzato, il richiedente può presentare, come IMPD, la versione del riassunto delle caratteristiche del prodotto valida al momento della domanda. I requisiti precisi sono specificati nella tabella 1. Gli eventuali nuovi dati forniti sono chiaramente identificati. Tabella 1: contenuto dell'IMPD (S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al medicinale sperimentale; 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).

**Tabella 1: contenuto dell'IMPD**

Tipi di valutazione precedente	Dati qualitativi	Dati non clinici	Dati clinici
Il medicinale sperimentale è autorizzato oppure è oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio in un paese ICH ed è utilizzato nella sperimentazione clinica: — alle condizioni illustrate nell'RCP — al di fuori delle condizioni illustrate nell'RCP — previa modifica (ad esempio mascheramento)			
	RCP		
	RCP	Se appropriato	Se appropriato
	P+A	RCP	RCP
Il medicinale sperimentale è in una forma farmaceutica diversa o in un 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 sperimentale è fornito dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	RCP+P+A	Sì	Sì
Il medicinale sperimentale 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 — è fornita da un altro fabbricante			
	RCP+P+A	Sì	Sì
	RCP+S+P+A	Sì	Sì
Il medicinale sperimentale 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, — sono disponibili nuovi dati dall'ultima modifica della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, — è utilizzato in condizioni diverse			
	Riferimento alla documentazione precedente		
	Nuovi dati	Nuovi dati	Nuovi dati
	Se appropriato	Se appropriato	Se appropriato

(S: dati relativi alla sostanza attiva; P: dati relativi al medicinale sperimentale; 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).

53. Qualora il medicinale sperimentale sia definito nel protocollo in base alla sostanza attiva o al codice ATC (cfr. il paragrafo 18), il richiedente può sostituire l'IMPD 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 sperimentale nella sperimentazione clinica.

### 1.3. IMPD nel caso di placebo

54. Qualora il medicinale sperimentale 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 sperimentale oggetto della sperimentazione (fatta eccezione per la sostanza attiva), è fabbricato dallo stesso fabbricante e non è sterile.

## H. DOSSIER DEL MEDICINALE AUSILIARIO

55. Fatto salvo quanto disposto dall'articolo 65, gli obblighi in materia di documentazione di cui alle sezioni F e G si applicano anche ai medicinali ausiliari. Tuttavia, se il medicinale ausiliario è autorizzato nello Stato membro interessato, non è richiesta documentazione aggiuntiva.

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

56. 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.
57. Se la sperimentazione clinica fa parte di un PIP approvato, va presentata una copia della decisione dell'Agenzia che approva il PIP e del parere del comitato pediatrico, salvo che tali 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 B).

## J. CONTENUTO DELL'ETICHETTA DEI MEDICINALI SPERIMENTALI

58. È fornita una descrizione del contenuto dell'etichetta del medicinale sperimentale conformemente all'allegato VI.

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

59. Un documento a sé stante descrive in dettaglio le procedure di inclusione dei soggetti, a meno che non siano descritte nel protocollo, e indica chiaramente qual è il primo atto dell'arruolamento.
60. 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. Vanno presentate copie delle comunicazioni utilizzate per invitare i soggetti a partecipare alla sperimentazione clinica e va tra l'altro precisato come si intendano fornire informazioni o consulenza ai soggetti che hanno risposto all'annuncio, ma che sono risultati non idonei all'inclusione nella sperimentazione clinica.

## L. INFORMAZIONE DEI SOGGETTI, MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO E PROCEDURA DI ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

61. Vanno presentate tutte le informazioni che i soggetti (o, all'occorrenza, i loro rappresentanti legalmente designati) hanno ricevuto prima di decidere di partecipare o di astenersi dal partecipare alla sperimentazione, come pure il modulo di consenso informato scritto o altri strumenti alternativi ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, per registrare il consenso informato.
62. Va presentata una descrizione delle procedure di acquisizione del consenso informato per tutti i soggetti e in particolare:
- nelle sperimentazioni cliniche con minori o soggetti incapaci, vanno descritti le procedure per ottenere il consenso informato dei rappresentanti legalmente designati 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 imparziale, vanno fornite le informazioni riguardanti il motivo del ricorso al testimone imparziale, la scelta del medesimo e la procedura di acquisizione del consenso informato;
  - nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza di cui all'articolo 35, va descritta la procedura di acquisizione del consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato alla continuazione della sperimentazione clinica;
  - nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza di cui all'articolo 35, vanno descritte le procedure seguite per individuare e documentare la situazione di urgenza;
  - se la sperimentazione clinica la cui metodologia presuppone l'assegnazione di gruppi di soggetti piuttosto che di singoli soggetti, alla somministrazione di diversi medicinali sperimentali, ai sensi dell'articolo 30, e se il consenso informato sarà quindi ottenuto mediante le modalità semplificate, le modalità devono essere descritte.
63. Nei casi di cui al paragrafo 62, sono presentate le informazioni comunicate al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato.

- M. IDONEITÀ DELLO SPERIMENTATORE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)
64. Devono essere presentati un elenco dei siti presso cui è in programma la sperimentazione clinica, il nome e la funzione degli sperimentatori principali e il numero dei soggetti che si prevede di coinvolgere presso i siti di sperimentazione.
65. La qualifica degli sperimentatori è descritta in un curriculum vitae aggiornato e in altra documentazione pertinente. Va descritta ogni precedente formazione sui principi della buona pratica clinica o qualsiasi esperienza lavorativa nel campo delle sperimentazioni cliniche e dell'assistenza dei pazienti.
66. Sono illustrate le situazioni, come gli interessi economici e le affiliazioni istituzionali, che potrebbero condizionare l'imparzialità degli sperimentatori.
- N. IDONEITÀ DELLE STRUTTURE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)
67. Il direttore del centro clinico/istituzione che accoglie il sito di sperimentazione clinica o un altro responsabile, a seconda del sistema proprio dello Stato membro interessato, presenta una dichiarazione scritta debitamente giustificata relativa all'idoneità dei siti di sperimentazione clinica, adattata alla natura e all'uso dei medicinali sperimentali clinica, che comprenda una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze.
- O. CERTIFICAZIONE DELLA COPERTURA ASSICURATIVA O DEL MECCANISMO DI INDENNIZZO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)
68. Ove applicabile, va presentata una certificazione della copertura assicurativa, della garanzia o di un simile meccanismo.
- P. ASPETTI FINANZIARI E ALTRE DISPOSIZIONI (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)
69. Va presentata una breve descrizione del finanziamento della sperimentazione clinica.
70. Vanno presentate informazioni sulle operazioni finanziarie e sulle indennità corrisposte ai soggetti e allo sperimentatore/al sito per la partecipazione alla sperimentazione clinica.
71. Va illustrato ogni altro accordo tra il promotore e il sito.
- Q. RICEVUTA DEL PAGAMENTO DELLE TARIFFE (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)
72. Va presentata una ricevuta del pagamento, ove applicabile.
- R. DICHIARAZIONE CHE I DATI SARANNO TRATTATI CONFORMEMENTE AL DIRITTO DELL'UNIONE IN MATERIA DI PROTEZIONE DEI DATI
73. Il promotore o il suo rappresentante presentano una dichiarazione secondo cui i dati saranno raccolti e trattati conformemente alla direttiva 95/46/CEE.
-

## ALLEGATO II

## FASCICOLO DI DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE A UNA MODIFICA SOSTANZIALE

## A. INTRODUZIONE E PRINCIPI GENERALI

1. Se una modifica sostanziale riguarda più sperimentazioni cliniche condotte dallo stesso promotore e lo stesso medicinale sperimentale, il promotore può presentare un'unica domanda di autorizzazione alla modifica sostanziale. La lettera di accompagnamento contiene un elenco di tutte le sperimentazioni cliniche interessate dalla domanda di modifica sostanziale, con i numeri UE della sperimentazione e i rispettivi numeri di codice delle modifiche per ognuna di tali sperimentazioni cliniche.
2. La domanda è firmata dal promotore o da un suo rappresentante. La firma conferma che il promotore ha accertato che:
  - a) le informazioni fornite sono complete;
  - b) i documenti allegati presentano un resoconto preciso delle informazioni disponibili; nonché
  - c) la sperimentazione clinica sarà condotta conformemente alla documentazione modificata.

## B. LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO

3. La lettera di accompagnamento contiene le seguenti informazioni:
  - a) nell'oggetto, il numero UE della sperimentazione con il titolo della sperimentazione clinica e il numero di codice della modifica sostanziale che consente l'identificazione univoca della modifica sostanziale, da utilizzare in modo coerente in tutto il fascicolo di domanda;
  - b) l'identificazione del richiedente;
  - c) l'identificazione della modifica sostanziale (numero di codice della modifica sostanziale assegnato dal promotore e data), che può riferirsi a diversi cambiamenti del protocollo o dei documenti scientifici giustificativi;
  - d) 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;
  - e) qualsiasi informazione, non contenuta nel modulo di domanda relativo a una modifica, che potrebbe incidere sul rischio dei soggetti; e
  - f) se del caso, un elenco di tutte le sperimentazioni cliniche soggette a modifiche sostanziali, con i numeri UE della sperimentazione e i rispettivi numeri di codice delle modifiche.

## C. MODULO DI DOMANDA RELATIVO A UNA MODIFICA

4. Il modulo di domanda relativo a una modifica deve essere debitamente compilato.

## D. DESCRIZIONE DELLA MODIFICA

5. La modifica è presentata e descritta come segue:
  - a) un estratto dei documenti da modificare che attraverso la funzione «revisioni» mostri la vecchia e la nuova formulazione del testo, e un estratto contenente esclusivamente la nuova formulazione nonché una spiegazione delle modifiche; e
  - b) nonostante quanto enunciato alla lettera a), una nuova versione dell'intero documento se i cambiamenti sono così diffusi o così sostanziali da giustificarla (in questi casi, le modifiche apportate ai documenti sono elencate in una tabella aggiuntiva nella quale i cambiamenti identici possono essere raggruppati).
6. La nuova versione del documento è identificata dalla relativa data e dal numero di versione aggiornato.

## E. INFORMAZIONI DI SUPPORTO

7. Se del caso, ulteriori informazioni di supporto comprendono almeno:
  - a) una sintesi dei dati;
  - b) una valutazione complessiva aggiornata del rapporto rischi/benefici;



- c) le possibili ripercussioni per i soggetti già inclusi nella sperimentazione clinica;
- d) le possibili ripercussioni per la valutazione dei risultati;
- e) documenti relativi a eventuali modifiche alle informazioni fornite ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, alla procedura di acquisizione del consenso informato, al modulo per il consenso informato, alle schede di informazione o alle lettere di invito, e
- f) una giustificazione per le modifiche richieste nella domanda di autorizzazione alla modifica sostanziale.

F. AGGIORNAMENTO DEL MODULO DI DOMANDA UE

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

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

- 9. Va presentata una prova del pagamento, ove applicabile.
-

## ALLEGATO III

## COMUNICAZIONI IN MATERIA DI SICUREZZA

## 1. COMUNICAZIONE AL PROMOTORE DI EVENTI AVVERSI GRAVI DA PARTE DELLO SPERIMENTATORE

1. Una volta conclusa la sperimentazione clinica, lo sperimentatore non è tenuto a un monitoraggio attivo degli eventi avversi nei soggetti da lui trattati, salvo diverse indicazioni nel protocollo.

## 2. SEGNALAZIONE ALL'AGENZIA DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE GRAVI E INATTESE (SUSAR) DA PARTE DEL PROMOTORE, CONFORMEMENTE ALL'ARTICOLO 42

2.1. **Eventi avversi e causalità**

2. Gli errori di terapia farmacologica, le gravidanze e gli utilizzi al di fuori di quanto previsto dal protocollo, compreso il cattivo uso o l'abuso del medicinale, sono soggetti all'obbligo di segnalare le reazioni avverse.
3. Nel determinare se un evento avverso costituisce una reazione avversa, si tiene conto della ragionevole possibilità di stabilire un nesso di causalità tra l'evento e il medicinale sperimentale sulla base di un'analisi degli elementi di prova disponibili.
4. Se lo sperimentatore che effettua la comunicazione non fornisce informazioni sul nesso di causalità, il promotore lo consulta e lo invita a esprimere un parere in merito. Il promotore non deve sottostimare la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore. Se il promotore non concorda con la valutazione del nesso di causalità operata dallo sperimentatore, nella relazione sono espressi sia il parere dello sperimentatore sia quello del promotore.

2.2. **«Prevedibilità»/«imprevedibilità» e IRS**

5. Nel determinare se un evento avverso è inatteso, si tiene conto della possibilità che l'evento aggiunga informazioni significative sulla specificità, sull'aumento della frequenza o sulla gravità di una reazione avversa grave conosciuta e già documentata.
6. Nelle IRS il promotore stabilisce se una reazione avversa è attesa o inattesa. La prevedibilità è stabilita sulla base di eventi osservati in precedenza con la sostanza attiva e non sulla base delle proprietà farmacologiche attese di un medicinale o degli eventi legati alla malattia del soggetto.
7. Le IRS sono incluse nell'RCP o nell'IB. La lettera di accompagnamento rinvia al punto del fascicolo di domanda in cui sono contenute le IRS. Se il medicinale sperimentale è autorizzato in vari Stati membri interessati con diversi RCP, come IRS il promotore sceglie l'RCP più adeguato dal punto di vista della sicurezza dei soggetti.
8. Le IRS possono cambiare nel corso di una sperimentazione clinica. Ai fini della comunicazione di SUSAR, si applica, come versione delle IRS, quella vigente al momento dell'insorgenza di tali SUSAR. Di conseguenza, una modifica delle IRS incide sul numero di reazioni avverse da segnalare come SUSAR. Per quanto riguarda le IRS applicabili ai fini della relazione annuale sulla sicurezza, si veda la sezione 3 del presente allegato.
9. Se lo sperimentatore che effettua la comunicazione fornisce informazioni sulla prevedibilità, il promotore le deve tenere in considerazione.

2.3. **Informazioni per la segnalazione di SUSAR**

## 10. Le informazioni devono comprendere come minimo:

- a) un numero UE della sperimentazione valido;
- b) un codice identificativo dello studio del promotore;
- c) un soggetto codificato identificabile;
- d) un relatore identificabile;
- e) una SUSAR;
- f) un medicinale sperimentale sospetto (compreso il nome-codice della sostanza attiva);
- g) un nesso causale.

11. Inoltre, affinché la notifica possa essere trattata elettronicamente in modo adeguato, devono essere fornite le seguenti informazioni amministrative:
  - a) l'identificatore unico della segnalazione di sicurezza (fascicolo) del segnalatore;
  - b) la data di ricevimento delle informazioni iniziali provenienti dalla fonte primaria;
  - c) la data di ricevimento delle informazioni più recenti;
  - d) il numero di identificazione mondiale unico del fascicolo;
  - e) l'identificazione del segnalatore.

#### 2.4. Relazioni di follow-up per i SUSAR

12. Se la relazione iniziale relativa a un SUSAR di cui all'articolo 42, paragrafo 2, lettera a) (mortale o che mette in pericolo la vita del soggetto) è incompleta, ad esempio se il promotore non ha fornito tutte le informazioni entro il termine di sette giorni, lo stesso promotore presenta una relazione completa basata sulle informazioni iniziali entro un termine supplementare di otto giorni.
13. Il termine per la relazione iniziale (giorno 0 = Di 0) inizia a decorrere dal momento in cui il promotore ha ricevuto le informazioni che soddisfano i criteri minimi di segnalazione.
14. Se il promotore 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 ultime sono comunicate nel contesto di una relazione di follow-up entro un termine di quindici giorni.
15. Se la relazione iniziale relativa a una SUSAR di cui all'articolo 42, paragrafo 2, lettera c), inizialmente ritenuta non mortale o non pericoloso per la vita del soggetto ma che si rivela esserlo, è incompleta, la relazione di follow-up è fornita quanto prima e comunque entro un termine massimo di sette giorni a decorrere dal momento in cui si è appreso che l'effetto è mortale o mette in pericolo la vita del soggetto. Il promotore presenta una relazione completa entro un termine supplementare di otto giorni.
16. Se una SUSAR, considerata 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 segnalata.

#### 2.5. «Apertura del cieco» dell'assegnazione del trattamento

17. Nel corso di una sperimentazione clinica, lo sperimentatore apre il cieco sull'assegnazione del trattamento a un soggetto solo se l'apertura del cieco risulta necessaria per la sicurezza del soggetto.
18. Nella comunicazione all'Agenzia relativa a una SUSAR, il promotore apre il cieco unicamente sull'assegnazione del trattamento del soggetto interessato dalla SUSAR.
19. Se un evento rappresenta una potenziale SUSAR, il promotore procede all'apertura del cieco solo nei confronti del soggetto interessato. Il mascheramento è mantenuto nei confronti delle altre persone responsabili della conduzione della sperimentazione clinica (come coloro che gestiscono la sperimentazione, i monitor, gli sperimentatori) e dei responsabili dell'analisi dei dati e dell'interpretazione dei risultati al termine della sperimentazione clinica, come i biometristi.
20. Le informazioni a seguito dell'apertura del cieco 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 maniera continuativa valutazioni sulla sicurezza durante la sperimentazione clinica.
21. Tuttavia, per le sperimentazioni cliniche concernenti malattie ad alta morbilità o mortalità, nelle quali gli endpoint di efficacia possono essere anche SUSAR o quando la mortalità o un altro esito «grave», che può essere potenzialmente segnalata come SUSAR, rappresenta l'endpoint di efficacia di una sperimentazione clinica, l'intera sperimentazione clinica può essere compromessa se si procede all'apertura sistematica del cieco. In queste e analoghe circostanze, il promotore evidenzia nel protocollo quali eventi gravi devono essere trattati come correlati alla malattia e non sono soggetti ad apertura sistematica del cieco e alla segnalazione con procedura di urgenza.
22. Se, dopo l'apertura del cieco, un evento risulta essere una SUSAR, si applicano le norme di segnalazione relative alle SUSAR di cui all'articolo 42 e alla sezione 2 del presente allegato.

#### 3. RELAZIONE ANNUALE SULLA SICUREZZA DA PARTE DEL PROMOTORE

23. La relazione riporta, in appendice, le IRS relative all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce.

24. Le IRS relative all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce fungono da IRS per l'intero periodo.
  25. Eventuali modifiche significative apportate alle IRS durante il periodo cui la relazione si riferisce sono indicate nella relazione annuale sulla sicurezza. Inoltre, in tal caso, la versione rivista delle IRS è presentata in appendice alla relazione insieme alle IRS applicabili all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce. Nonostante le modifiche apportate alle IRS, quelle relative all'inizio del periodo cui la relazione si riferisce fungono da IRS per l'intero periodo.
-

## ALLEGATO IV

**CONTENUTO DELLA SINTESI DEI RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

La sintesi dei risultati della sperimentazione clinica contiene informazioni sui seguenti aspetti:

**A. INFORMAZIONI SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA:**

- 1) identificazione della sperimentazione clinica (compresi il titolo della sperimentazione e il numero di protocollo);
- 2) identificativi (compresi il numero UE della sperimentazione e altri codici identificativi);
- 3) informazioni sul promotore (compresi i referenti pubblici e scientifici);
- 4) disposizioni regolatorie in materia pediatrica (comprese le informazioni indicanti se la sperimentazione clinica fa parte di un piano d'indagine pediatrica);
- 5) fase di analisi dei risultati (comprese le informazioni riguardanti la data per l'analisi dei dati intermedia, la fase di analisi intermedia e finale, la data della conclusione generale della sperimentazione clinica); per le sperimentazioni cliniche che replicano studi relativi a medicinali sperimentali già autorizzati e utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la sintesi dei risultati deve descrivere altresì i problemi identificati nei risultati globali della sperimentazione clinica per quanto riguarda gli elementi relativi agli aspetti rilevanti dell'efficacia del medicinale;
- 6) informazioni generali sulla sperimentazione clinica (comprese le informazioni riguardanti gli obiettivi principali della sperimentazione, il disegno della sperimentazione, il contesto scientifico e la motivazione della sperimentazione, la data di avvio della sperimentazione, le misure adottate per la tutela dei soggetti, la terapia di base e i metodi statistici utilizzati);
- 7) popolazione dei soggetti (comprese le informazioni relative al numero effettivo dei soggetti sottoposti alla sperimentazione clinica nello Stato membro interessato, nell'Unione e nei paesi terzi, la ripartizione per gruppi di età e per genere).

**B. INFORMAZIONI SUI SOGGETTI:**

- 1) arruolamento (comprese le informazioni riguardanti il numero dei soggetti valutati, arruolati e ritirati, i criteri di inclusione e di esclusione, i metodi di randomizzazione e in cieco, i medicinali sperimentali utilizzati);
- 2) periodo precedente l'assegnazione;
- 3) periodi successivi all'assegnazione.

**C. CARATTERISTICHE DI BASE:**

- 1) caratteristiche di base (obbligatorie) — Età;
- 2) caratteristiche di base (obbligatorie) — Genere;
- 3) caratteristiche di base (opzionali) — Caratteristiche specifiche dello studio.

**D. ENDPOINTS:**

- 1) definizione degli endpoints (\*)
- 2) endpoint n. 1  
Analisi statistiche
- 3) endpoint n. 2  
Analisi statistiche

---

(\*) Sono fornite informazioni su tutti gli endpoints definiti nel protocollo.

## E. EVENTI AVVERSI:

- 1) informazioni sugli eventi avversi;
- 2) gruppo soggetto all'evento avverso;
- 3) evento avverso grave;
- 4) evento avverso non grave.

## F. INFORMAZIONI AGGIUNTIVE:

- 1) modifiche sostanziali globali;
  - 2) sospensioni e riprese globali;
  - 3) limiti, fonti di possibili distorsioni e imprecisioni e avvertimenti;
  - 4) dichiarazione della parte che presenta le informazioni in ordine all'esattezza delle stesse.
-

## ALLEGATO V

**CONTENUTO DELLA SINTESI DEI RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA PER I NON ADDETTI AI LAVORI**

La sintesi dei risultati della sperimentazione clinica per i non addetti ai lavori contiene informazioni sui seguenti aspetti:

- 1) identificazione della sperimentazione clinica (compresi il titolo della sperimentazione, il numero di protocollo, il numero UE della sperimentazione e altri identificativi);
  - 2) nome e recapito del promotore;
  - 3) informazioni generali sulla sperimentazione clinica (tra cui il luogo e il periodo della sperimentazione, gli obiettivi principali della sperimentazione e le relative motivazioni);
  - 4) popolazione dei soggetti (comprese le informazioni relative al numero effettivo dei soggetti sottoposti alla sperimentazione nello Stato membro interessato, nell'Unione e nei paesi terzi, la ripartizione per gruppi di età e per genere, i criteri di inclusione e di esclusione);
  - 5) i medicinali sperimentali utilizzati;
  - 6) descrizione delle reazioni avverse e della loro frequenza;
  - 7) risultati generali della sperimentazione clinica;
  - 8) commenti sui risultati della sperimentazione clinica;
  - 9) indicazione di eventuali sperimentazioni cliniche di follow-up previste;
  - 10) indicazioni in merito a dove poter reperire ulteriori informazioni.
-

## ALLEGATO VI

## ETICHETTATURA DEI MEDICINALI SPERIMENTALI E DEI MEDICINALI AUSILIARI

## A. MEDICINALI SPERIMENTALI NON AUTORIZZATI

## A.1. Disposizioni generali

1. Sul confezionamento interno e sul confezionamento esterno devono essere riportati i seguenti dati:

- a) il nome, l'indirizzo e il numero di telefono del contatto principale per avere informazioni sul medicinale, sulla sperimentazione clinica e sull'apertura del cieco in condizioni di emergenza; il contatto principale può essere il promotore, l'organizzazione di ricerca a contratto o lo sperimentatore (di seguito denominato «contatto principale» ai fini di questo allegato);
- b) il nome della sostanza, il dosaggio e l'attività biologica; nel caso di sperimentazioni cliniche in cieco, il nome della sostanza deve essere riportato con il nome del medicinale di confronto o del placebo sull'imballaggio tanto del medicinale sperimentale non autorizzato quanto del medicinale di confronto o del placebo;
- c) la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la quantità di unità di dosaggio;
- d) il numero di lotto o di codice che identifica il contenuto e l'operazione di confezionamento;
- e) un codice di riferimento della sperimentazione clinica che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e il promotore se il dato non è fornito altrove;
- f) il numero di identificazione del soggetto e/o numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita;
- g) il nome dello sperimentatore, se non compreso tra i dati di cui alla lettera a) o e);
- h) le indicazioni per l'uso (è possibile un rimando al foglio illustrativo o ad altra documentazione esplicativa destinati al soggetto o alla persona che somministra il medicinale);
- i) la dicitura «esclusivamente per uso sperimentale» o formulazione analoga;
- j) le condizioni di conservazione;
- k) il periodo di validità (data di scadenza o periodo di «retest» se applicabile, a seconda dei casi) nel formato mese e anno e in modo da evitare qualsiasi ambiguità; e
- l) 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 contatto principale non devono essere obbligatoriamente riportate sull'etichetta qualora i soggetti abbiano ricevuto un foglio o un documento (card) su cui figurino tali dati e siano stati informati della necessità di portarli sempre con sé.

## A.2. Etichettatura limitata del confezionamento interno

## A.2.1. Confezionamento interno e confezionamento esterno forniti insieme

4. Se il medicinale è fornito al soggetto o alla persona che somministra la terapia contenuto in un confezionamento esterno e in un confezionamento interno destinati a rimanere uniti e se il confezionamento esterno reca i dati di cui alla sezione A.1, sul confezionamento interno (o sul dispositivo dosatore sigillato della confezione primaria) figurano le seguenti informazioni:

- a) il nome del contatto principale;
- b) la forma farmaceutica, la via di somministrazione (l'informazione può essere omessa nel caso delle forme di dosaggio solide a somministrazione orale), la quantità di unità di dosaggio e, nel caso di sperimentazioni che non richiedono il mascheramento dell'etichettatura, 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 confezionamento;



- d) un codice di riferimento della sperimentazione clinica che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e il promotore, se il dato non è fornito altrove;
- e) il numero di identificazione del soggetto/numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita; e
- f) il periodo di validità (data di scadenza o periodo di «retest» se applicabile, a seconda dei casi) nel formato mese e anno e in modo da evitare qualsiasi ambiguità.

#### A.2.2. Confezionamenti interni di piccole dimensioni

5. Se il confezionamento interno 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 A.1, il confezionamento esterno fornito reca un'etichetta che riporta tali dati. Il confezionamento interno riporta i seguenti dati:
- a) il nome del contatto principale;
  - b) la via di somministrazione (l'informazione può essere omessa nel caso delle forme orali) e, nel caso di sperimentazioni che non richiedono il mascheramento dell'etichettatura, 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 confezionamento;
  - d) un codice di riferimento della sperimentazione clinica che consenta di identificare la sperimentazione, il sito, lo sperimentatore e il promotore, se il dato non è fornito altrove;
  - e) il numero di identificazione del soggetto/numero del trattamento e, se pertinente, il numero della visita; e
  - f) il periodo di validità (data di scadenza o periodo di «retest» se applicabile, a seconda dei casi) nel formato mese e anno e in modo da evitare qualsiasi ambiguità.

#### B. MEDICINALI AUSILIARI NON AUTORIZZATI

6. Sul confezionamento interno e sul confezionamento esterno devono essere riportati i seguenti dati:
- a) il nome del contatto 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) il numero di lotto o di codice che identifica il contenuto e l'operazione di confezionamento;
  - e) un codice di riferimento della sperimentazione clinica che consenta di identificare il sito di sperimentazione clinica, lo sperimentatore e il soggetto;
  - f) le indicazioni per l'uso (è possibile un rimando al foglio illustrativo o ad altra documentazione esplicativa destinati al soggetto o alla persona che somministra il medicinale);
  - g) la dicitura «esclusivamente per uso sperimentale» o formulazione analoga;
  - h) le condizioni di conservazione; e
  - i) il periodo di validità (data di scadenza o periodo di «retest» se applicabile, a seconda dei casi).

#### C. ETICHETTATURA AGGIUNTIVA PER I MEDICINALI SPERIMENTALI AUTORIZZATI

7. Conformemente all'articolo 67, paragrafo 2, sul confezionamento interno e sul confezionamento esterno devono essere riportati i seguenti dati:
- a) il nome del contatto principale;
  - b) un codice di riferimento della sperimentazione clinica che consenta di identificare il sito di sperimentazione clinica, lo sperimentatore, il promotore e il soggetto;
  - c) la dicitura «esclusivamente per uso sperimentale» o formulazione analoga.

#### D. INFORMAZIONE SOSTITUTIVA

8. I dati di cui alle sezioni A, B e C, oltre a quelli elencati al paragrafo 9, possono essere omessi dall'etichetta di un prodotto e messi a disposizione ricorrendo ad altri mezzi, ad esempio l'uso di un sistema elettronico centralizzato di randomizzazione, l'uso di un sistema informativo centralizzato, purché non siano compromesse la sicurezza dei soggetti nonché l'affidabilità e la robustezza dei dati. Questa scelta è giustificata nel protocollo.

9. I dati di cui alle seguenti lettere non sono omessi dall'etichetta di un prodotto:

- a) paragrafo 1, lettere b), c), d), f), j) e k);
  - b) paragrafo 4, lettere b), c), e) e f);
  - c) paragrafo 5, lettere b), c), e) e f);
  - d) paragrafo 6, lettere b), d), e), h) e i).
-

## ALLEGATO VII

## TAVOLA DI CONCORDANZA

Direttiva 2001/20/CE	Il presente regolamento
Articolo 1, paragrafo 1	Articolo 1, articolo 2, paragrafo 1 e articolo 2, paragrafo 2, punti 1, 2 e 4
Articolo 1, paragrafo 2	Articolo 2, paragrafo 2, punto 30
Articolo 1, paragrafo 3, primo comma	—
Articolo 1, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 47, terzo comma
Articolo 1, paragrafo 4	Articolo 47, secondo comma
Articolo 2	Articolo 2
Articolo 3, paragrafo 1	—
Articolo 3, paragrafo 2	Articoli 4, 28, 29 e 76
Articolo 3, paragrafo 3	Articolo 28, paragrafo 1, lettera f)
Articolo 3, paragrafo 4	Articolo 28, paragrafo 1, lettera g)
Articolo 4	Articolo 10, paragrafo 1, e articoli 28, 29 e 32
Articolo 5	Articolo 10, paragrafo 2, e articoli 28, 29 e 31
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 54
Articolo 10, lettera c)	Articoli 37 e 38
Articolo 11	Articolo 81
Articolo 12	Articolo 77
Articolo 13, paragrafo 1	Articolo 61, paragrafi da 1 a 4
Articolo 13, paragrafo 2	Articolo 61, paragrafo 2
Articolo 13, paragrafo 3, primo comma	Articolo 62, paragrafo 1, e articolo 63, paragrafi 1 e 3
Articolo 13, paragrafo 3, secondo comma	Articolo 63, paragrafo 1
Articolo 13, paragrafo 3, terzo comma	—
Articolo 13, paragrafo 4	Articolo 62
Articolo 13, paragrafo 5	—
Articolo 14	Articoli da 66 a 70
Articolo 15, paragrafo 1	Articolo 78, paragrafi 1, 2 e 5
Articolo 15, paragrafo 2	Articolo 78, paragrafo 6

Direttiva 2001/20/CE	Il presente regolamento
Articolo 15, paragrafo 3	—
Articolo 15, paragrafo 4	—
Articolo 15, paragrafo 5	Articoli 57 e 58 e articolo 78, paragrafo 7
Articolo 16	Articolo 41
Articolo 17, paragrafo 1, lettere da a) a c)	Articolo 42
Articolo 17, paragrafo 1, lettera d)	—
Articolo 17, paragrafo 2	Articolo 43
Articolo 17, paragrafo 3, lettera a)	—
Articolo 17, paragrafo 3, lettera b)	Articolo 44, paragrafo 1
Articolo 18	—
Articolo 19, primo comma, prima frase	Articolo 75
Articolo 19, primo comma, seconda frase	Articolo 74
Articolo 19, secondo comma	Articolo 92
Articolo 19, terzo comma	—
Articolo 20	—
Articolo 21	Articolo 88
Articolo 22	—
Articolo 23	—
Articolo 24	—