



COMMISSIONE DELLE COMUNITA' EUROPEE

Bruxelles, 03.09.1997
COM(97) 369 def.

97/0197 (COD)

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano

(presentata dalla Commissione)

Relazione

1. ANTEFATTI

Con l'introduzione della prima normativa sui farmaci sono stati sanciti i principi complementari della tutela della salute pubblica e della libera circolazione dei prodotti. La direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali stabilisce che queste ultime devono ottenere un'autorizzazione prima di essere immesse in commercio nella Comunità europea. In seguito sono stati definiti chiaramente i criteri in base ai quali viene concessa l'autorizzazione di immissione in commercio, vale a dire la qualità, la sicurezza e l'efficacia. Per dimostrare la rispondenza a tali criteri, soprattutto agli ultimi due, generalmente si ricorre alla sperimentazione clinica umana.

Le norme per l'esecuzione della sperimentazione clinica sono frutto di uno sviluppo progressivo a livello sia comunitario che internazionale. Nel 1990 queste norme sono state codificate nella Guida dell'Unione europea alle norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP) e sono applicate dall'industria farmaceutica nell'ambito della ricerca clinica. La globalizzazione dell'industria farmaceutica ha fatto sì che fosse anche intrapresa un'armonizzazione a livello internazionale di tali norme, in particolare nell'ambito della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH).

Dal gennaio 1997 le norme di buona pratica clinica, nella versione armonizzata a livello internazionale, sono state incorporate nella pratica clinica in ambito comunitario grazie alla loro inclusione nella raccolta intitolata "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea" pubblicata dalla Commissione, conformemente all'allegato della direttiva 75/318/CEE relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali e successive modifiche. Poiché le linee guida contenute in questa raccolta non sono vincolanti, occorre integrarle con gli atti legislativi necessari. Questo obiettivo può essere raggiunto per una duplice via, vale a dire adottando la presente proposta di direttiva del Consiglio che rafforza la pratica già in uso e armonizza le procedure di autorizzazione della sperimentazione clinica, nonché prevedendo una delega di poteri alla Commissione che le consentano di adottare una direttiva recante i principi e le linee guida dettagliati della buona pratica clinica.

2. SUSSIDIARIETA E PROPORZIONALITA

In tutti gli Stati membri esistono disposizioni legislative e/o amministrative che disciplinano l'autorizzazione ad avviare una sperimentazione clinica. Tuttavia, i requisiti prescritti non sono sempre identici e poiché i metodi attualmente in uso per dimostrare la sicurezza e l'efficacia clinica dei farmaci (ad esempio prove di controllo a doppio cieco con l'utilizzo di un placebo) spesso prevedono la partecipazione di migliaia di soggetti, è ormai consuetudine applicare lo stesso protocollo sperimentale in diversi siti di ricerca. Se condotta nell'Unione europea, la sperimentazione "multicentro" è generalmente effettuata in diversi Stati membri e quindi il protocollo sperimentale unico per tutti deve risultare conforme alle diverse disposizioni nazionali. Tutto ciò comporta ritardi fino a nove mesi prima dell'avvio di una simile sperimentazione, con conseguente posticipazione della fruibilità di questi medicinali per i pazienti.

La presente proposta di direttiva intende pertanto valorizzare l'esperienza acquisita dagli Stati membri al fine di garantire lo stesso livello di tutela dei pazienti e di rigore scientifico, grazie però ad una razionalizzazione delle procedure amministrative e di documentazione che regolano la sperimentazione clinica multicentro. Inoltre, la proposta contiene una serie di definizioni concordate a livello internazionale che codificano i termini utilizzati negli Stati membri, consentendo così la circolazione in tutto il mondo dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica effettuata nell'Unione europea.

È importante sottolineare che la presente proposta, basata sull'articolo 100 A, rappresenta in effetti una razionalizzazione della normativa in materia, poiché gli adempimenti amministrativi e burocratici sono semplificati coerentemente ad un approccio in funzione del rischio che consente di mettere i nuovi farmaci a disposizione dei pazienti in tempi brevi. Inoltre essa prevede un alleggerimento degli oneri imposti alle piccole e medie imprese, ad es. per la costituzione di imprese operanti nel campo delle biotecnologie, per le quali risulta quasi impossibile svolgere sperimentazioni in più Stati membri, a causa della odierna complessità delle attuali prescrizioni nazionali.

3. TUTELA DEI SOGGETTI SPERIMENTALI

La prassi generalmente accettata per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fonda sull'attuale testo riveduto della Dichiarazione di Helsinki e sul progetto di convenzione del Consiglio d'Europa per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e della dignità umana nel quadro delle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina).

Ciò significa in pratica che una determinata sperimentazione clinica è stata presa in esame da un comitato etico e dall'autorità competente dello Stato membro e che il ricercatore è responsabile della sicurezza personale e del benessere dei soggetti che partecipano a tale sperimentazione. Ai sensi delle legislazioni vigenti negli Stati membri, la tutela dei soggetti sperimentali è garantita sia per effetto dell'adozione delle convenzioni internazionali, sia di disposizioni legislative addizionali. Conformemente al principio di sussidiarietà e poiché la tutela garantita dai singoli Stati membri risulta sufficiente e tale da non pregiudicare il funzionamento del mercato interno, non se ne propone l'armonizzazione. Tuttavia, alcuni principi fondamentali già comunemente applicati in tutti gli Stati membri sono ripresi anche nella presente proposta di direttiva.

Per garantire la tutela dei soggetti sperimentali è importante che essi ricevano informazioni complete e che abbiano la possibilità, se occorre, di richiederne altre. La partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica è coperta da segreto e, qualora i dati relativi allo studio vengano messi a disposizione di terzi, ad es. organismi di sorveglianza e regolamentazione, occorre garantire l'anonimato. Tutti i dati devono essere protetti contro ogni tentativo di accesso non autorizzato per preservarne in via permanente il carattere confidenziale. La presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CEE relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati.

Prima di prendere parte ad una sperimentazione clinica, il soggetto sperimentale dovrebbe ricevere informazioni di facile comprensione sulla natura della sperimentazione in questione (informazione del paziente) e avere la possibilità di porre domande e ottenere risposte. Il suo assenso viene registrato tramite firma del protocollo di "consenso informato".

I testi legislativi di per sé tracciano solamente il quadro entro il quale si svolgono i lavori. L'etica non può semplicemente essere trapiantata nel protocollo di sperimentazione, ma deve piuttosto rappresentare il presupposto iniziale. In definitiva, l'approccio alla sperimentazione clinica, la sua realizzazione e il relativo seguito devono essere momenti permeati dall'etica.

4. I COMITATI ETICI

Il trattato sull'Unione europea riconosce la necessità di rispettare la storia, la cultura e le tradizioni dei popoli dell'Unione. L'Europa è caratterizzata da varie tradizioni culturali e religioni. Questo mosaico comporta anche differenze in termini di aspettative e prassi sul piano giuridico ed etico. Ciononostante la solidarietà dei popoli dell'Unione europea forma una solida base per la costruzione dell'Europa del domani.

I principi etici, quindi, riflettono la cultura, le tradizioni e le aspettative della gente. Inoltre, l'etica rispecchia le opinioni del momento storico e deve necessariamente subire adeguamenti. Di conseguenza, gli Stati membri si sono astenuti dal formulare nei testi legislativi precisi imperativi di carattere etico: sono piuttosto le norme e i principi generali da seguire ad essere consacrati nel diritto.

La presente proposta tiene conto di questo modo di vedere e di conseguenza stabilisce i principi del diritto alla consultazione e del parere scritto, nonché della necessità di tenere costantemente informato il comitato etico indipendente. Di norma ciascun sito in cui è condotta la sperimentazione clinica istituisce un comitato etico indipendente composto da medici che non partecipano alla sperimentazione in questione, personale infermieristico e/o paramedico e professionisti esterni all'ambiente medico, quali avvocati, amministratori nonché altri soggetti. Questo comitato passa al vaglio la sperimentazione clinica al fine di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani sottoposti alla sperimentazione. Grazie all'indipendenza di cui gode il comitato, la tutela di tutti questi aspetti è garantita anche a livello pubblico.

Sono stati quindi elaborati i seguenti principi:

- nell'ambito della medesima sperimentazione clinica, tutti i comitati etici devono ricevere le stesse informazioni;
- occorre richiedere il parere del comitato etico preposto al sito in cui si svolge effettivamente la sperimentazione, in particolare poiché è proprio questo comitato ad avere maggiori conoscenze sulle strutture e sulle qualifiche dei ricercatori coinvolti.

Le procedure amministrative e la documentazione scientifica da mettere a disposizione del comitato etico affinché formuli il proprio parere si prestano tuttavia ad una razionalizzazione, ferma restando la necessità di mantenere alto il livello di tutela dei soggetti sperimentali.

Ad una sperimentazione clinica multicentro condotta in diversi Stati membri possono talvolta partecipare fino a 50 o 60 siti di ricerca. Il coordinamento sul piano etico di tutti questi siti può comportare difficoltà e ritardi. In alcuni Stati membri sono già state introdotte procedure che stabiliscono il ruolo guida di un comitato etico nazionale, oppure di una struttura di coordinamento di comitati regionali, oppure del comitato etico preposto al sito di sperimentazione del ricercatore principale che si pronuncia sulla sperimentazione. I comitati etici di ciascun sito sperimentale possono in seguito accettare o rifiutare la sperimentazione, ma solo in riferimento al sito cui sono preposti.

Questo approccio è stato adottato anche nella presente proposta. Ciascuno Stato membro stabilisce una procedura per ottenere un parere "guida" per una sperimentazione clinica multicentro da svolgere in più Stati membri. In questo modo, invece di 50 o 60 pareri distinti, si avrà un parere per Stato membro corredato di autorizzazione o rifiuto della sperimentazione da parte del comitato etico preposto ad un determinato sito di ricerca.

5. CONTESTO INNOVATIVO

In Europa l'industria farmaceutica è altamente innovativa e contribuisce alla salvaguardia della salute pubblica sviluppando nuovi farmaci per patologie per le quali non esiste ancora un trattamento specifico o sufficientemente efficace. Il carattere innovativo di questa industria dipende dalla ricerca, in particolare quella clinica. A sua volta la ricerca condotta in Europa contribuisce all'aumento delle conoscenze sulle prestazioni dei medicinali utilizzati nella pratica clinica sui pazienti, offrendo così ai ricercatori la possibilità di operare al passo con l'evoluzione della scienza. È importante, quindi, che la ricerca clinica non venga ostacolata da inutili e ripetitive lungaggini amministrative.

La maggior parte degli Stati membri prescrive l'obbligo di notifica oppure il rilascio di un'approvazione da parte dell'autorità competente prima dell'inizio di una sperimentazione clinica nel territorio nazionale. In base all'esperienza acquisita, oltre a garantire la tutela dei soggetti sperimentali, il sistema di notifica e/o approvazione si è dimostrato efficace ed è stato quindi utilizzato come base di partenza per formulare le disposizioni al riguardo nella presente proposta di direttiva. Lo sponsor deve infatti notificare all'autorità competente l'intenzione di svolgere una sperimentazione clinica, l'autorità ha la possibilità di reagire a tale notifica, ma in assenza di una sua manifestazione, la sperimentazione può considerarsi approvata per il solo periodo necessario al suo espletamento.

Per comprovare la sicurezza e l'efficacia di importanti innovazioni nel campo farmacologico, è necessario ricorrere alla sperimentazione clinica multicentro. Recenti studi hanno mostrato che per sviluppare un nuovo principio attivo è normale utilizzare da 2 000 a 3 000 soggetti. La sperimentazione clinica è condotta in università, ospedali o cliniche, ma nessuna di queste istituzioni riuscirebbe da sola a disporre di un numero sufficiente di soggetti sperimentali. Pertanto, ad un'unica sperimentazione clinica partecipano solitamente fino a 50-60 siti di ricerca. Nell'Unione europea i centri di ricerca sono distribuiti in diversi Stati membri. Da principio è stata presa in considerazione la possibilità di avviare un'unica procedura per le sperimentazioni cliniche transnazionali. In questo modo sarebbe bastata la presentazione di un'unica domanda da parte dello sponsor presso l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita di recente. Sono state tuttavia sollevate perplessità relative al fatto che le esperienze di buona pratica clinica e il livello di collaborazione tra gli Stati membri in questo settore sono ancora insufficienti per permettere al momento l'istituzione di una procedura comunitaria. La Commissione deplora quindi di non avere potuto conferire alla presente proposta la dimensione comunitaria del tipo descritto, ma auspica di ritornare su questi aspetti dopo avere acquisito ulteriori esperienze.

È importante che le informazioni concernenti sperimentazioni cliniche in corso siano a disposizione di tutte le autorità competenti. Pertanto, alcuni elementi della domanda iniziale, eventuali modifiche al disegno sperimentale e una sintesi della notifica di conclusione della sperimentazione, sia dovuta ad un'interruzione prima del termine, sia conforme a quanto programmato, vengono registrati in una base di dati accessibile esclusivamente alle autorità competenti. Analogamente, le informazioni da presentare agli Stati membri prima di avviare una sperimentazione clinica devono essere armonizzate sul piano del contenuto e della forma, al fine di garantire che tutti ricevano le stesse informazioni. Le necessarie prove di tossicologia e farmacologia effettuate su animali per definire a priori il rischio per la salute umana sono parte integrante di queste informazioni.

I prodotti medicinali contenenti organismi geneticamente modificati o costituiti da essi possono rappresentare un potenziale rischio per l'ambiente. È necessario quindi procedere ad una valutazione del rischio per l'ambiente, analogamente a quanto previsto dalla direttiva 90/220/CEE sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati. La relazione¹ che accompagna la revisione della direttiva 90/220/CEE contiene commenti favorevoli alla "verticalizzazione" della parte B, poiché questo approccio consentirebbe di procedere in maniera più efficiente e calibrata sui diversi settori. Inoltre, è probabile che in futuro una simile strategia sia destinata ad assumere una rilevanza particolare per il settore farmaceutico. Una volta acquisita la necessaria esperienza, questa direttiva sarebbe quindi oggetto di un rimaneggiamento per verticalizzare la valutazione di cui alla parte B della direttiva 90/220/CEE.

¹ COM(96)630 final

Attualmente, non essendovi obbligo di notificare le sperimentazioni cliniche effettuate in un altro Stato membro, le informazioni a disposizione delle autorità competenti sono incomplete, soprattutto quelle relative a sperimentazioni multicentro. Vista l'importanza di queste informazioni, anche ai fini della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio dei prodotti, risulta evidente la necessità dello scambio di dati concernenti le sperimentazioni cliniche. Per questo motivo si procede alla realizzazione di una banca di dati a cui tutte le autorità competenti possono accedere per ottenere tali informazioni.

L'introduzione nel settore farmaceutico di EudraNet, una rete telematica di collegamento tra le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e la Commissione, garantirà un tempestivo scambio di informazioni essenziali sulle sperimentazioni cliniche. Verrà anche vagliata la possibilità di permettere agli sponsor di trasmettere informazioni per via elettronica. Inoltre, questo tipo di scambio aumenterebbe l'equivalenza delle procedure di valutazione effettuate nei singoli Stati membri, al fine di rafforzare la reciproca fiducia e credito sulle modalità di conduzione della sperimentazione clinica.

6. BUONE PRATICHE DI FABBRICAZIONE

Ai sensi dell'articolo 2 della direttiva 65/65/CEE e dell'articolo 34 della direttiva 75/319/CEE le disposizioni dei capitoli da II a V della direttiva 65/65/CEE non si applicano ai medicinali "destinati agli esperimenti di ricerca e di sviluppo", che non necessitano quindi di un'autorizzazione di immissione in commercio, né di un'autorizzazione alla fabbricazione e non sono soggetti alle disposizioni in materia di etichettatura. Tuttavia, al momento dell'adozione della direttiva 91/356/CEE della Commissione, tutti gli Stati membri hanno convenuto sulla necessità di applicare le buone pratiche di fabbricazione anche per i medicinali da utilizzare nel corso di sperimentazioni cliniche e molti hanno introdotto questo obbligo nelle rispettive legislazioni nazionali.

Per evitare obblighi diversificati atti a causare seri problemi nello svolgimento di sperimentazioni cliniche multicentro condotte in diversi Stati membri, la presente proposta applica i principi di buona pratica di fabbricazione ai medicinali da sottoporre a sperimentazione, inclusa l'autorizzazione alla fabbricazione rilasciata dall'autorità competente.

Analogamente, le disposizioni in materia di etichettatura devono essere codificate in modo da garantire che i medicinali da sottoporre a sperimentazione possano varcare i confini nazionali. Il gruppo di lavoro degli ispettori della Commissione ha già preso in considerazione questo problema e ha elaborato una linea guida (III/3004/91 del 22.12.1992), raccomandando di fare figurare un minimo di informazioni sulle etichette. Per promuovere l'applicazione della buona pratica di fabbricazione si è proceduto alla revisione dell'allegato della relativa Guida, inserendovi un aggiornamento del documento III/3004/91; tale revisione sarà a disposizione entro breve tempo.

Poiché la sperimentazione clinica richiede quantità (talvolta) ridotte da somministrare, i medicinali in fase di sperimentazione sono fabbricati nei laboratori o persino nelle farmacie degli ospedali. L'applicazione progressiva dei requisiti concernenti l'addestramento professionale del "personale qualificato" stabiliti nell'articolo 23 della direttiva 75/319/CEE eviterebbe interruzioni di fornitura dei prodotti; è quindi prevista una deroga speciale al riguardo.

7. VERIFICA DI CONFORMITÀ DELLE DISPOSIZIONI

Il concetto di buona pratica clinica sottolinea la necessità e l'importanza di documentare dettagliatamente per iscritto tutto il tracciato di una sperimentazione clinica, a partire dalla sua progettazione fino al completamento delle prove con relativa analisi dei dati. L'obbligo di rispettare tale pratica comporta la necessità di controllare lo studio. Le verifiche possono essere effettuate da un'unità interna autonoma incaricata dallo sponsor oppure da consulenti esterni e devono sfociare in un certificato di audit.

Un'ispezione effettuata da un'autorità competente è equiparata ad un audit ufficiale. In questo modo viene garantita la conformità alla norma. In alcuni Stati membri vigono disposizioni legislative che autorizzano lo svolgimento di ispezioni nei siti di ricerca e/o presso gli sponsor e/o sui fascicoli personali dei soggetti sperimentali. La mancanza di un meccanismo comunitario di reciproco riconoscimento di tali ispezioni effettuate dai singoli Stati membri può creare difficoltà di accettazione degli studi svolti in altri Stati membri.

Affinché le sperimentazioni cliniche condotte nella Comunità siano accettate a livello internazionale, in particolare dalle autorità non comunitarie, occorre una convalida a norma di legge della conformità con la buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni.

Inoltre, per tutelare la salute pubblica in maniera ottimale, le risorse destinate alla ricerca nel campo farmaceutico non dovrebbero essere sperperate per finanziare studi superati o ripetitivi, all'interno della Comunità, o in paesi terzi. Occorre pertanto proseguire nell'opera di armonizzazione internazionale dei requisiti tecnici per lo sviluppo di medicinali. Gli incontri a livello internazionale, tra cui la Conferenza internazionale sull'armonizzazione, permettono di stabilire su base scientifica standard che evitano inutili doppioni.

La presente proposta prevede quindi la verifica di conformità con la buona pratica clinica effettuata a nome della Comunità da ispettori incaricati dagli Stati membri. È prevista anche la possibilità di controllare le sperimentazioni condotte all'esterno della Comunità, i cui risultati fanno parte della documentazione presentata con la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, al pari di un obbligo per i soggetti che vi sono tenuti di consentire l'ispezione.

La necessità di condividere le conoscenze ed esperienze e di istituire un sistema di ispezione è indiscussa. La fissazione di criteri comuni per lo svolgimento delle ispezioni al fine di garantire il riconoscimento reciproco tra gli Stati membri, le procedure di ispezione delle sperimentazioni multicentro in più Stati membri, la qualificazione degli ispettori e la preparazione delle relazioni sui risultati delle ispezioni sono aspetti pratici da incorporare in linee guida. Poiché sarebbe difficile, oltre che dispendioso, controllare ogni singola sperimentazione, occorre sviluppare l'ispezione dei sistemi di qualità. Parallelamente sarebbe necessario imporre che la relazione sui risultati dell'ispezione certifichi anche fino a che punto la buona pratica clinica viene effettivamente rispettata.

8. FARMACOVIGILANZA

È innegabile l'utilità di applicare i medesimi criteri di controllo della sicurezza d'impiego dei farmaci anche ai medicinali da sottoporre a sperimentazione. Pertanto le disposizioni in materia di farmacovigilanza vengono estese anche a questi ultimi.

In sede di codificazione dei testi legislativi comunitari concernenti i medicinali per uso umano sono state razionalizzate le procedure di segnalazione al sistema di farmacovigilanza. La presente proposta contiene la versione aggiornata di tali procedure di segnalazione.

9. ARMONIZZAZIONE INTERNAZIONALE

Nel corso degli ultimi anni la Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH, International Conference on Harmonisation) si è occupata dell'armonizzazione dei requisiti tecnici nel settore farmaceutico. La Conferenza ha elaborato linee guida concernenti la buona pratica clinica ispirate a quelle europee del 1990.

Per motivi di coerenza a livello internazionale, nella presente proposta sono state mantenute le definizioni e le procedure stabilite dall'ICH, laddove pertinenti. Le uniche eccezioni riguardano i termini "medicinali" (in inglese *medicinal products*, che sostituisce il termine americano *drug*) e la definizione di comitato etico indipendente che ora, conformemente alla formulazione europea, risulta essere composto da "personale *sanitario* e persone estranee alla comunità medica" e non più, come nella definizione internazionale, da "membri della comunità medica ed estranei alla stessa".

È altresì riconosciuta la necessità di affrontare e procedere all'armonizzazione internazionale delle procedure di ispezione e di garanzia conformemente alla buona pratica clinica, vagliando la possibilità di introdurre il riconoscimento reciproco delle ispezioni.

Proposta di

DIRETTIVA DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del

concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 100 A,

vista la proposta della Commissione,

visto il parere del Comitato economico e sociale,

deliberando in conformità della procedura di cui all'articolo 189 B del trattato,

considerando che la direttiva 65/65/CEE² stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale sono accompagnate da un fascicolo contenente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto; che la direttiva 75/318/CEE³ stabilisce norme uniformi sulla compilazione e presentazione dei fascicoli;

considerando che la pratica generalmente accettata per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fonda sull'attuale testo riveduto della Dichiarazione di Helsinki e sulla convenzione del Consiglio d'Europa relativa alla salvaguardia dei diritti dell'uomo e della dignità umana nel quadro delle applicazioni della biologia e della medicina; che la tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione è garantita da una valutazione dei rischi basata su studi sperimentali di tossicologia precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, da un controllo dei comitati etici, dalle autorità degli Stati membri e dalla protezione dei dati personali;

considerando che, per una tutela ottimale della salute, le risorse destinate al finanziamento della ricerca nel campo farmaceutico non devono essere sperperate in sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi; che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali dovrebbe pertanto essere perseguita nelle sedi competenti, tra cui la Conferenza internazionale sull'armonizzazione;

considerando che potrebbero verificarsi ritardi nell'avvio della sperimentazione multicentro effettuata in più Stati membri con la partecipazione di diversi laboratori di ricerca a causa della molteplicità e diversità delle procedure per l'ottenimento dei pareri dei comitati etici e che pertanto la formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato

² GU 22 del 9.2.1965, pag. 369.

³ GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1.

riduce tali ritardi, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere delle persone che partecipano alla sperimentazione, mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali, qualora le loro strutture siano inadeguate;

considerando che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica devono poter disporre di informazioni concernenti l'inizio e la fine di tale sperimentazione e che è opportuno che gli Stati membri si scambino le informazioni pertinenti sulle sperimentazioni;

considerando che è opportuno applicare le norme di buona pratica di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione; che occorre definire disposizioni speciali per la loro etichettatura;

considerando che, al fine di giustificare l'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica, è essenziale verificare il rispetto delle norme di buona pratica clinica e sottoporre ad ispezione tutti i dati, le informazioni e i documenti per attestare che siano stati ottenuti, registrati e riferiti in maniera corretta; che una persona che prende parte alla sperimentazione clinica dovrebbe essere informata e autorizzare che le informazioni riguardanti la sua persona siano sottoposte al vaglio di un'ispezione delle autorità competenti e di persone adeguatamente autorizzate, a condizione che tali informazioni siano considerate strettamente riservate e non siano rese disponibili al pubblico;

considerando che la presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati⁴;

considerando che è altresì necessario adottare disposizioni per il controllo degli effetti indesiderati che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure di sorveglianza (farmacovigilanza) della Comunità allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio;

considerando che l'attuazione di una sperimentazione clinica deve essere costantemente adattata al progresso scientifico e tecnologico onde garantire la massima protezione al soggetto ad essa sottoposto; che, pertanto, è necessario introdurre una procedura rapida che permetta di adeguare al progresso tecnico le condizioni di esecuzione della sperimentazione clinica, assicurando nel contempo una stretta collaborazione tra la Commissione e gli Stati membri in seno a un "comitato per l'adeguamento al progresso tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali",

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

⁴ GUL 281 del 23.11.1995, pag. 31.

CAPITOLO I

Campo di applicazione e definizioni

Articolo 1

1. La presente direttiva riguarda la sperimentazione clinica su soggetti umani, inclusa la sperimentazione multicentro, che comporta l'impiego di medicinali così come definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65CEE, ad esclusione tuttavia della sperimentazione clinica non interventistica.
2. La buona pratica clinica (GCP=Good Clinical Practice) è una norma di qualità scientifica e di valore etico riconosciuta a livello internazionale relativa all'ideazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica che prevede la partecipazione di soggetti umani. Il rispetto di tale norma garantisce al pubblico la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti sperimentali, in conformità ai principi enunciati nella Dichiarazione di Helsinki (1964), e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione.
3. I principi e le linee guida di buona pratica clinica sono adottati sotto forma di direttiva di cui sono destinatari gli Stati membri, conformemente alla procedura prevista all'articolo 2 quater della direttiva 75/318/CEE del Consiglio. La Commissione pubblica dettagliate linee guida conformi a tali principi, procedendo alle necessarie revisioni per l'adeguamento al progresso tecnico e scientifico.
4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengono concepite e condotte e i loro esiti comunicati in conformità alle norme di buona pratica clinica.

Articolo 2

Ai fini della presente direttiva si intende per:

Evento negativo: qualsiasi evento clinico indesiderato che si manifesta in un paziente o in un soggetto sottoposto a sperimentazione clinica, cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

Effetto indesiderato: tutte le reazioni dannose e indesiderate ad un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dal dosaggio.

Sperimentazione clinica: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a identificare qualsiasi tipo di effetto indesiderato nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di stabilirne il grado di sicurezza e/o efficacia.

Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico centro o in più centri, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri, ma esclude la sperimentazione non interventistica.

Comitato etico: un organismo indipendente, composto da personale sanitario medico e paramedico e da persone non operanti in tale settore, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti umani partecipanti ad una sperimentazione clinica e di fornire garanzie al pubblico di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità del o dei ricercatori, sulle attrezzature e sui metodi e materiali da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti sottoposti a sperimentazione.

Ispezione: lo svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei dispositivi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente alla sperimentazione clinica e che può essere ubicata nel sito di sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca incaricato per contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'autorità competente.

Medicinale in fase di sperimentazione: la forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo sottoposto ad indagine oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti ammessi a commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati con un'indicazione diversa da quella autorizzata, o utilizzati per ottenere ulteriori informazioni in merito ad un uso non autorizzato.

Ricercatore: una persona responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un sito specifico. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, il ricercatore è il capogruppo responsabile e può essere pertanto definito ricercatore principale.

Fascicolo del ricercatore: la raccolta dei dati clinici e non clinici sul/i medicinale/i in fase di sperimentazione che interessano lo studio del/i medesimo/i se utilizzato/i su soggetti umani.

Sperimentazione multicentro: sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più di un ricercatore.

I luoghi in cui si effettuano le sperimentazioni possono essere ubicati in un unico Stato membro, oppure in più Stati membri e/o in Stati membri e paesi terzi.

Sperimentazione non interventistica: sperimentazione clinica nel corso della quale la selezione dei soggetti, l'attribuzione dei medicinali, gli esami effettuati o le fasi successive di controllo medico e biologico dei soggetti rientrano nella normale pratica clinica.

Protocollo: un documento in cui vengono descritti il/gli obiettivo/i, il disegno sperimentale, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine protocollo comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

Grave evento negativo o grave effetto indesiderato: qualsiasi evento clinico avverso che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del paziente, impone un ricovero ospedaliero (involontario) oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o una incapacità grave o prolungata, o un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Sponsor: una persona, una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

Soggetto: una persona che partecipa ad una sperimentazione clinica, sia come destinatario del medicinale in fase di sperimentazione, sia come controllo.

Effetto indesiderato non previsto: Una reazione indesiderata non menzionata nel fascicolo del ricercatore o nell'eventuale foglietto illustrativo.

CAPITOLO II

Tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione

Articolo 3

1. La presente direttiva lascia impregiudicate le disposizioni degli Stati membri concernenti la tutela dei soggetti sperimentali.
2. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che i rischi per i soggetti sperimentali non siano eccessivi rispetto ai potenziali benefici della ricerca medica. Sono rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza.
3. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico prese in loro vece sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, se del caso, di un dentista qualificato.
4. Ai soggetti sperimentali viene assegnata una persona di riferimento, indipendente rispetto al gruppo dei ricercatori, che può dare loro ulteriori informazioni.

Parere del comitato etico

Articolo 4

1. Il comitato etico ha il compito e la responsabilità di salvaguardare i diritti, la sicurezza e il benessere di tutti i soggetti sottoposti a sperimentazione clinica.

In sede di elaborazione di un parere, il comitato etico prende in considerazione almeno la pertinenza della sperimentazione, il disegno sperimentale, il protocollo, l'idoneità del ricercatore, il personale di supporto e le attrezzature disponibili; l'adeguatezza e completezza delle informazioni scritte da fornire ai soggetti, ai loro parenti, ai soggetti che ne hanno la custodia ed, eventualmente, ai loro rappresentanti legali allo scopo di ottenerne l'assenso; le disposizioni per il risarcimento dei danni o la terapia da somministrare in caso di lesioni o di decesso del soggetto attribuibili ad una sperimentazione clinica, o per l'assicurazione o l'indennità a copertura della responsabilità del ricercatore e dello sponsor; i compensi o corrispettivi spettanti a ricercatori e soggetti per aver partecipato alla sperimentazione.

2. Il parere del comitato etico è espresso prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica.
3. Per richiedere un parere ad un comitato etico occorre inoltrare domanda corredata della documentazione. Il comitato comunica al richiedente il proprio parere per iscritto entro 30 giorni dal ricevimento di una domanda valida.
4. Nell'arco di questo periodo il comitato etico può inoltrare un'unica richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite. In questo caso il termine è prorogato di altri 30 giorni.

Articolo 5

1. Gli Stati membri stabiliscono una procedura in base alla quale per un determinato Stato membro può essere formulato un unico parere del comitato etico. Per sperimentazioni cliniche multicentro condotte in diversi Stati membri, tale procedura impone un unico parere per quel determinato Stato membro.
2. Gli Stati membri possono inoltre prescrivere un parere del comitato etico per ciascun sito relativamente alle sue strutture e capacità in rapporto alla sperimentazione clinica proposta. Entro 15 giorni dalla data di ricevimento del parere di cui al paragrafo 1 il comitato etico chiamato ad esprimersi sul sito formula un parere favorevole o contrario all'esecuzione della sperimentazione in quel determinato sito.

Articolo 6

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

CAPITOLO III

Inizio di una sperimentazione clinica

Articolo 7

1. Prima dell'inizio di una sperimentazione clinica, lo sponsor ne fa domanda agli Stati membri nei quali tale sperimentazione avrà luogo.
2. Gli Stati membri autorizzano gli sponsor ad iniziare la sperimentazione clinica dopo che il comitato etico ha emesso parere favorevole, ma possono decidere che per alcune sperimentazioni cliniche si applicano le disposizioni di cui al paragrafo 3.

3. Per le sperimentazioni cliniche che non rientrano in quanto disposto al paragrafo 2 gli Stati membri autorizzano lo sponsor ad iniziare una determinata sperimentazione clinica al termine di un periodo di 30 giorni dalla data di ricevimento di una domanda valida, a condizione che nel frattempo non siano state comunicate ragioni motivate di rigetto.

Entro 30 giorni dal ricevimento della motivazione di rigetto lo sponsor ha un'unica possibilità di modificare la domanda in modo da tenere in debita considerazione le motivazioni notificate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la domanda come indicato, questa è da considerare respinta.

4. Le modifiche al protocollo sono notificate agli Stati membri e sono considerate accettate, a condizione che, entro 30 giorni, l'autorità competente non notifichi le sue motivazioni di rigetto.

Qualora siano notificate motivazioni di rigetto, si applica la procedura di cui al paragrafo 3.

5. Fatto salvo il paragrafo 4, lo sponsor può adottare misure di sicurezza urgenti al fine di eliminare un pericolo imminente per i soggetti sperimentali.
6. Entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor notifica agli Stati membri la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni.
7. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida concernenti il modello e il contenuto della domanda e la documentazione da presentare circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, eventuali prove tossicologiche o farmacologiche, il protocollo e informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il fascicolo del ricercatore, nonché il contenuto della notifica di cessazione della sperimentazione.

Scambio di informazioni

Articolo 8

1. Lo Stato membro nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inserisce in una base di dati accessibile esclusivamente agli Stati membri, all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e alla Commissione un estratto della domanda iniziale con le eventuali modifiche e, al termine della sperimentazione, la notifica di cessazione.
2. Su richiesta di uno Stato membro o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata notificata la sperimentazione clinica fornisce informazioni supplementari al riguardo.

3. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentro effettuate in più di uno Stato membro e qualora vi siano differenze tra questi Stati, la Commissione può invitare gli Stati membri interessati a identificare le ragioni di tali differenze, che vengono prese in considerazione da tutti gli Stati membri.
4. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, stabilisce dettagliate linee guida sui dati pertinenti da inserire in questa base di dati nonché metodi di trasmissione telematica dei dati.

Articolo 9

1. Qualora vengano a mancare le condizioni di cui alla domanda o qualora si rendano disponibili nuove informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza, lo Stato membro può sospendere o vietare la continuazione della sperimentazione e ne informa immediatamente gli altri Stati membri e la Commissione.

Lo Stato membro informa gli altri Stati membri e la Commissione delle decisioni prese e dei relativi motivi.

2. Qualora uno Stato membro ritenga che lo sponsor o il ricercatore non soddisfino più gli obblighi loro prescritti, ne informa immediatamente gli altri Stati membri e la Commissione, indicandone i motivi precisi e i provvedimenti da adottare.

Lo Stato membro informa immediatamente la Commissione circa l'avvio di un procedimento per infrazione.

CAPITOLO IV

Fabbricazione, importazione ed etichettatura di medicinali in fase di sperimentazione

Articolo 10

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per garantire che la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate all'autorizzazione di cui all'articolo 16 della direttiva 75/319/CEE del Consiglio⁵.
2. I capitoli IV e V della direttiva 75/319/CEE si applicano ai medicinali in fase di sperimentazione.

⁵ GUL 147 del 9.6.1975, pag. 13.

3. Una persona che, al momento in cui la presente direttiva è posta in attuazione in uno Stato membro, eserciti nel medesimo le attività della persona di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE in riferimento a medicinali in fase di sperimentazione, ma non abbia i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, può essere autorizzata a continuare ad esercitare tali attività destinate alla fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione nello Stato membro in questione.

Articolo 11

Le indicazioni da riportare almeno nella/e lingua/e nazionale/i sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario sono pubblicate dalla Commissione nella Guida alla buona pratica di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione che deve essere adottata in conformità dell'articolo 19, lettera a) della direttiva 75/319/CEE.

CAPITOLO V

Osservanza delle disposizioni

Articolo 12

1. L'osservanza delle norme di buona pratica clinica viene verificata a nome della Comunità tramite accertamenti in situ, ivi compreso il sito di sperimentazione e di fabbricazione, eventuali laboratori utilizzati e/o la sede dello sponsor, effettuati da ispettori incaricati dagli Stati membri.
2. Al termine dell'ispezione viene preparata una relazione che è messa a disposizione, a richiesta, dello sponsor, di qualsiasi altro Stato membro o dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali.
3. Qualora esistano differenze tra gli Stati membri circa l'osservanza delle disposizioni della presente direttiva, la Commissione può richiedere una nuova ispezione. Il coordinamento di tali ispezioni incombe all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali.
4. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra Comunità e paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata da parte di uno Stato membro o su propria iniziativa, può richiedere l'ispezione di un sito di sperimentazione e/o della sede dello sponsor e/o del fabbricante stabiliti in un paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori adeguatamente qualificati provenienti dalla Comunità.
5. La Commissione, di concerto con gli Stati membri, con l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali e con le parti interessate, stabilisce linee guida dettagliate sulla documentazione, l'archiviazione, l'idoneità degli ispettori e le procedure di ispezione a dimostrazione dell'osservanza della presente direttiva.

CAPITOLO VI

Relazioni sulla sicurezza clinica

Articolo 13

1. Il ricercatore informa immediatamente lo sponsor di qualsiasi grave evento negativo, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel fascicolo del ricercatore come non soggetti ad obbligo di immediata segnalazione. All'immediata segnalazione seguono dettagliate relazioni scritte. Tali dichiarazioni, quella immediata e le successive identificano i soggetti sottoposti a sperimentazione esclusivamente tramite i codici loro assegnati.
2. Gli eventi negativi e/o le anomalie di laboratorio che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza vengono riferiti al comitato etico e allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.
3. Per gli eventi letali il ricercatore fornisce allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta.
4. Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative ad effetti indesiderati imprevisti che abbiano avuto esito letale o siano potenzialmente letali vengano registrate e segnalate al più presto allo Stato membro sul cui territorio sono stati osservati tali effetti, e comunque entro 7 giorni da quando lo sponsor ne è venuto a conoscenza. Tutti gli altri gravi casi di effetti indesiderati che non siano letali o potenzialmente letali sono segnalati al più presto e comunque entro 15 giorni. Lo sponsor provvede anche ad informare tutti i ricercatori.
5. Lo sponsor conserva inoltre le registrazioni dettagliate di tutte le segnalazioni concernenti sospetti eventi negativi effettuate dal/dai ricercatore/i. Tali informazioni vengono inoltrate allo Stato membro sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica.
6. Ad intervalli quantomeno annuali, durante l'esecuzione della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce allo Stato membro sul cui territorio esse si svolgono un elenco di tutti gli effetti indesiderati gravi sospetti osservati nel corso dell'intero studio sperimentale ed una sintesi delle condizioni di sicurezza dei soggetti nella sperimentazione.
7. Ciascuno Stato membro garantisce la registrazione e l'immediata segnalazione all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali di qualsiasi grave effetto indesiderato sospetto non previsto osservato nel proprio territorio e correlato ad un medicinale sottoposto a sperimentazione di cui è venuto a conoscenza, e comunque non più tardi di 15 giorni dalla data di ricevimento di tale informazione.

L'Agenzia europea di valutazione dei medicinali informa le autorità competenti degli altri Stati membri.

8. La Commissione, di concerto con l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, con gli Stati membri e con le parti interessate, stabilisce linee guida sulla raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni riguardanti gli eventi negativi e gli effetti indesiderati.

CAPITOLO VII

Disposizioni generali

Articolo 14

La presente direttiva lascia immodificata la responsabilità generale, civile e penale, sia dello sponsor, sia del ricercatore.

Sempreché gli Stati membri non abbiano stabilito particolari condizioni per circostanze eccezionali, i medicinali utilizzati nella sperimentazione clinica non sono venduti. Gli Stati membri notificano alla Commissione le predette condizioni.

Articolo 15

Le modifiche eventualmente necessarie per aggiornare le disposizioni della presente direttiva al fine di tenere conto del progresso scientifico e tecnologico sono adottate in conformità delle disposizioni di cui all'articolo 2 quater della direttiva 75/318/CEE.

Articolo 16

Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 1° gennaio 1999. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

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

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

Articolo 17

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a XXXX,

Per il Parlamento Europeo

Il Presidente

Per il Consiglio

Il Presidente

SCHEDA FINANZIARIA

1 DENOMINAZIONE DELL'AZIONE

Proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

2 LINEA DI BILANCIO

B-5 3000

3 BASE GIURIDICA

Articolo 100 A del trattato che istituisce la Comunità europea.

4 DESCRIZIONE DELL'AZIONE

4.1 Obiettivo generale dell'azione

Contribuire a conseguire gli obiettivi fissati nel trattato:

- garantire un elevato livello di tutela della salute umana, soprattutto per i soggetti della sperimentazione clinica di nuovi medicinali;
- armonizzare le disposizioni degli Stati membri in modo da evitare doppij e sprechi di risorse.

4.2 Periodo previsto per l'azione e modalità di rinnovo

A seguito dell'adozione della direttiva, la Commissione sarebbe abilitata ad introdurre una direttiva della Commissione sulla buona pratica clinica (norme tecniche), sviluppo che sarebbe lecito prevedere per il 1999.

5 CLASSIFICAZIONE DELLE SPESE/ENTRATE

5.1 Spese obbligatorie/Spese non obbligatorie

Alcuni gruppi di lavoro di esperti (cfr. 7.1) - spese non obbligatorie

5.2 Stanziamenti dissociati/Stanziamenti non dissociati

Stanziamenti dissociati (B5-3000)

5.3 Tipi di entrate previste

Non sono previsti introiti a seguito dell'azione.

6 NATURA DELLE SPESE/ENTRATE

Lavoro di tipo tecnico direttamente connesso alla preparazione della direttiva della Commissione mediante la procedura del Comitato di regolamentazione (A).

Lavoro di tipo tecnico per lo sviluppo di linee guida; gruppi di lavoro composti da esperti degli Stati membri (B).

7 INCIDENZA FINANZIARIA

7.1 Metodo di calcolo del costo totale dell'azione (definizione dei costi unitari)

La stima dei costi deve essere effettuata sulla base del numero di riunioni:

(a) Preparazione della proposta:

- gruppi di lavoro di esperti (due riunioni nel 1997, e nel 1998);
- consultazione del Comitato farmaceutico (durante una delle riunioni ordinarie).

(b) Azioni successive all'adozione della proposta:

- Comitato di regolamentazione per l'adozione della direttiva della Commissione (una riunione nel 1999);
- gruppi di lavoro degli esperti (due riunioni all'anno in media).

7.2 Ripartizione per elementi del costo dell'azione

Stanziamanti di impegno in milioni di ECU
(a prezzi correnti)

Ripartizione	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Totale
a	50.000	50.000					100.000
b			75.000	50.000	50.000	50.000	225.000
Totale	50.000	50.000	75.000	50.000	50.000	50.000	325.000

7.3 Spese operative per studi, esperti, ecc. di cui alla parte B del bilancio

Pubblicazione di linee guida per l'esecuzione e l'applicazione della direttiva, da inserire nella "Disciplina relativa ai medicinali nell'Unione europea", all'interno del volume 3. Non vi sono pertanto costi supplementari (in quanto tali costi sono già contemplati nel bilancio annuale per le pubblicazioni).

7.4 Scadenziario indicativo degli stanziamenti di impegno e di pagamento

milioni di ECU

	1997	1998	1999	2000	2001	2002 ed anni successivi	Totale
Stanziamenti di impegno	50.000	50.000	75.000	50.000	50.000	50.000	325.000
Stanziamenti di pagamento							
1997	50.000						50.000
1998		50.000					50.000
1999			75.000				75.000
2000				50.000			50.000
2001					50.000		50.000
2002 ed anni successivi						50.000	50.000
Totale							325.000

8 DISPOSIZIONI ANTIFRODE PREVISTE

Le disposizioni di controllo della spesa solitamente applicate per le riunioni.

9 ELEMENTI D'ANALISI COSTI-EFFICACIA

9.1 Obiettivi specifici e quantificabili, beneficiari

Sia l'industria farmaceutica sia enti come l'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) hanno rilevato ritardi nel lancio di sperimentazioni cliniche multicentro; da un memorandum relativo a tali ritardi ed agli svantaggi della collaborazione nella ricerca clinica in Europa rispetto agli Stati Uniti emerge che l'inizio della ricerca può slittare di ben 6 mesi.

Il Comitato consultivo per la ricerca e lo sviluppo industriali (IRDAC) della Commissione europea ha proposto di standardizzare in tutta la CE la futura legislazione relativa alla sperimentazione iniziale dei nuovi medicinali. L'istituzione di una procedura snella di approvazione e di agevolazione dell'inizio delle sperimentazioni cliniche renderebbe la ricerca clinica in Europa più efficiente (per dare un'idea approssimativa, il costo della ricerca clinica è pari a circa 2,5 milioni di ECU al mese).

La proposta prevede disposizioni atte a risolvere entrambi i problemi e vuole contribuire a garantire un elevato livello di tutela della salute dei soggetti umani della sperimentazione clinica.

9.2 Giustificazione dell'azione

La proposta vuole armonizzare le disposizioni legislative relative allo svolgimento di sperimentazioni cliniche per i medicinali ad uso umano. Essa incorpora norme e principi ormai affermati a livello internazionale relativi alla tutela dei soggetti sperimentali, snellisce le procedure amministrative per l'inizio della sperimentazione clinica, armonizza le procedure di notifica per la verifica permanente ed introduce misure di sorveglianza mediante l'ispezione.

L'armonizzazione tecnica necessaria per il mercato unico dei prodotti farmaceutici è stata ultimata nel 1992. Nell'ambito di questo processo, le sperimentazioni cliniche condotte conformemente alle regole comunitarie non devono essere ripetute all'interno della Comunità.

Ai fini della tutela dei cittadini europei che partecipano a sperimentazioni cliniche, un requisito fondamentale è costituito dai principi di buona pratica clinica che trovano origine nella Dichiarazione di Helsinki. Le linee guida della CE sulla buona pratica clinica, adottate dal Comitato per le specialità medicinali nel luglio 1990, hanno ricevuto il plauso della comunità internazionale, in quanto sanciscono in modo chiaro e conciso le norme della buona pratica clinica; ad ulteriore dimostrazione di ciò, sul testo comunitario si basano in larga misura gli orientamenti di buona pratica clinica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Inoltre, le linee guida europee forniscono il quadro per una buona prassi comune a CE, USA e Giappone nell'ambito della Conferenza internazionale di armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici ad uso umano.

Da recenti relazioni e carteggi emergono reali difficoltà nel campo dello sviluppo clinico di nuovi medicinali, e soprattutto ritardi nel lancio di sperimentazioni cliniche multicentro (parere dei comitati etici ed approvazione delle autorità competenti), nella produzione ed etichettatura dei medicinali sperimentali, nella dimostrazione di conformità alla buona prassi. Tali ostacoli possono comportare fino a sei mesi di ritardo per l'industria (ad un costo medio di un milione di ECU al mese).

9.3 Controllo e valutazione dell'azione

La valutazione sarà svolta mediante il controllo dell'attuazione della legislazione comunitaria negli Stati membri e del tasso di sviluppo dei nuovi medicinali.

10 SPESE AMMINISTRATIVE (SEZIONE III, PARTE A DEL BILANCIO)

L'effettiva mobilitazione delle risorse amministrative necessarie dipenderà dalla decisione annuale della Commissione circa lo stanziamento di risorse, tenendo conto dell'organico e del personale aggiuntivo autorizzato dall'autorità di bilancio.

10.1 Effetti sull'organico

Tipo di posto		Personale da assegnare alla gestione dell'operazione		Fonte		Durata
		<u>Funzionari</u>	<u>Agenti temporanei</u>	Risorse esistenti nella DG o nel servizio interessato	Risorse aggiuntive	
Funzionari o agenti temporanei	A B C	0,25		SI		permanente
Altre risorse						
Totale						

Se sono necessarie risorse supplementari, indicare in che tempi esse dovranno essere rese disponibili.

10.2 Impatto finanziario globale delle risorse umane supplementari

Non è richiesto personale supplementare.

10.3 Aumento di altre spese amministrative conseguente all'azione

ECU

Linea di bilancio	Importi	Metodo di calcolo
B5-3000	Marginale	Pubblicazione già esistente, solo aggiunta di pagine
Totale		

ISSN 0254-1505

COM(97) 369 def.

DOCUMENTI

IT

05 14 15

N. di catalogo : CB-CO-97-451-IT-C

ISBN 92-78-24348-5

Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee

L-2985 Lussemburgo