

POSIZIONE COMUNE (CE) N. 44/2000**adottata dal Consiglio il 20 luglio 2000**

in vista dell'adozione della direttiva 2000/.../CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del ..., 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

(2000/C 300/03)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione⁽¹⁾,

visto il parere del Comitato economico e sociale⁽²⁾,

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato⁽³⁾,

considerando quanto segue:

(1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali⁽⁴⁾, stabilisce che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale siano accompagnate da un fascicolo contenente le informazioni e la documentazione relative ai risultati delle prove e della sperimentazione clinica effettuate sul prodotto. La direttiva 75/318/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali⁽⁵⁾, stabilisce norme uniformi per la compilazione e la presentazione dei fascicoli.

(2) I principi di base generalmente accettati per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fondano sulla protezione dei diritti dell'uomo e della dignità umana per quanto riguarda le applicazioni della biologia e della medicina, cui fa riferimento, ad esempio, la versione del 1996 della dichiarazione di Helsinki. La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una valutazione dei rischi basata sui risultati di sperimentazioni tossicologiche precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, dal controllo dei comitati etici, dalle autorità competenti degli Stati membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali.

(3) Spetta agli Stati membri definire disposizioni a garanzia della tutela delle persone, ad esempio i minori o gli incapaci, che non sono in grado di dare il proprio consenso. È opportuno che tale consenso sia dato da una persona e/o un organismo previsti dalla legge.

(4) Per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi. Occorre che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali sia pertanto perseguita nelle sedi competenti, in particolare la Conferenza internazionale sull'armonizzazione.

(5) Per ottenere dalla Commissione un'autorizzazione di immissione in commercio i medicinali disciplinati dalla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali⁽⁶⁾, tra i quali figurano i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare, devono obbligatoriamente formare oggetto di una valutazione scientifica preliminare a cura dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, in seguito denominata «Agenzia», assistita dal comitato per

(1) GU C 306 dell'8.10.1997, pag. 9 e GU C 161 dell'8.6.1999, pag. 5.

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

(3) Parere del Parlamento europeo del 17 novembre 1998 (GU C 379 del 7.12.1998, pag. 27), posizione comune del Consiglio del 20 luglio 2000 e decisione del Parlamento europeo del ... (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale).

(4) GU 22 del 9.2.1965, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

(5) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 1999/83/CE della Commissione (GU L 243 del 15.9.1999, pag. 9).

(6) GU L 214 del 24.8.1993, pag. 1. Regolamento modificato dal regolamento (CE) n. 649/98 della Commissione (GU L 88 del 24.3.1998, pag. 7).

- le specialità medicinali. Nel corso della valutazione il comitato può chiedere informazioni esaustive sui risultati della sperimentazione clinica su cui si basa la richiesta di autorizzazione di immissione in commercio e, pertanto, anche sulle modalità di esecuzione di tale sperimentazione e può persino imporre al richiedente dell'autorizzazione di svolgere sperimentazioni cliniche supplementari. Di conseguenza, è opportuno prevedere disposizioni che consentano all'Agenzia di ottenere tutte le informazioni concernenti lo svolgimento della sperimentazione clinica prevista per questo tipo di medicinali.
- (6) La formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato riduce i ritardi fino all'inizio di sperimentazioni cliniche, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere dei soggetti della sperimentazione clinica mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali.
- (7) È opportuno che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica dispongano di informazioni concernenti il contenuto, l'inizio e la fine della sperimentazione e che tutti gli altri Stati membri possano disporre delle stesse informazioni. Occorre pertanto istituire una banca dati europea per raccogliere tutte queste informazioni nel rispetto delle norme sulla riservatezza.
- (8) La sperimentazione clinica è un'operazione complessa che generalmente dura uno o più anni e implica quasi sempre la partecipazione di numerosi soggetti e di svariati siti sperimentali spesso ubicati in Stati membri diversi. Le pratiche in vigore attualmente negli Stati membri sono notevolmente diverse per quanto riguarda le modalità di inizio e di svolgimento della sperimentazione clinica, nonché per il livello estremamente variabile di obblighi da rispettare per il corretto svolgimento della sperimentazione stessa e, pertanto, possono verificarsi ritardi e complicazioni che ne inficiano l'effettiva esecuzione nel territorio comunitario. Di conseguenza, è necessario semplificare le disposizioni amministrative relative a tali sperimentazioni e armonizzarle introducendo una procedura chiara e trasparente e creando le condizioni propizie per un efficace coordinamento della sperimentazione clinica da parte di tutti gli organismi interessati nella Comunità.
- (9) È necessario applicare le norme di buona prassi di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione.
- (10) È opportuno prevedere disposizioni speciali per la loro etichettatura.
- (11) Per giustificare l'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica, è essenziale verificare il rispetto delle norme di buona pratica clinica e sottoporre ad ispezione tutti i dati, le informazioni e i documenti per attestare che siano stati ottenuti, registrati e riferiti in maniera corretta.
- (12) È opportuno che il soggetto della sperimentazione consenta che le informazioni personali che lo riguardano siano esaminate, in occasione delle ispezioni, dalle autorità competenti e da persone autorizzate, a condizione che tali informazioni siano tenute strettamente riservate e non siano rese pubbliche.
- (13) La presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati⁽¹⁾.
- (14) È altresì necessario adottare disposizioni per il controllo delle reazioni avverse che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure comunitarie di sorveglianza (farmacovigilanza) allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio.
- (15) Le misure necessarie per l'attuazione della presente direttiva sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione⁽²⁾.

HANNO ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

Ambito di applicazione

1. La presente direttiva fissa disposizioni specifiche riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione pluricentrica, effettuata sull'uomo e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE, per quanto riguarda in particolare l'applicazione della buona pratica clinica. La presente direttiva non si applica alla sperimentazione non interventistica.
2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, vincolanti ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica.
3. I principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi sono adottati e, se del caso, riveduti per tener conto dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico, secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

⁽¹⁾ GU L 281 del 23.11.1995, pag. 31.

⁽²⁾ GU L 184 del 17.7.1999, pag. 23.

La Commissione pubblica tali linee guida dettagliate.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengono concepite e condotte e i loro esiti comunicati secondo i principi di buona pratica clinica.

Articolo 2

Definizioni

Ai fini della presente direttiva si intende per:

- a) «sperimentazione clinica»: qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accertarne l'innocuità e/o l'efficacia. Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico sito o in più siti, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri;
- b) «sperimentazione clinica pluricentrica»: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un sito e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i siti in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati in un unico Stato membro, oppure in più Stati membri e/o in Stati membri e paesi terzi;
- c) «sperimentazione non interventistica»: lo studio nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione di commercializzazione. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non deve essere applicata nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio e per quanto riguarda l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;
- d) «medicinale in fase di sperimentazione»: principio attivo in forma farmaceutica o placebo sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento nel corso di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione se utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in maniera diversa da quella autorizzata, o utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;
- e) «sponsor»: la persona, società, istituzione oppure organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;
- f) «sperimentatore»: la persona responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato sito. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso sito, lo sperimentatore è il responsabile del gruppo e può essere pertanto definito «sperimentatore principale»;
- g) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;
- h) «protocollo»: il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione. Il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;
- i) «soggetto»: la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in fase di sperimentazione sia con funzioni di controllo;
- j) «consenso informato»: la decisione di partecipare ad una sperimentazione clinica presa spontaneamente, dopo essere stata debitamente informata delle modalità di sperimentazione ed aver ricevuto una documentazione appropriata, da una persona capace di dare il proprio consenso ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale e/o da un'autorità e/o persona e/o organismo previsti dalla legge;
- k) «comitato etico»: organismo indipendente in uno Stato membro, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenerne il consenso;
- l) «ispezione»: svolgimento da parte di un'autorità competente di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che l'autorità competente ritiene pertinente alla sperimentazione clinica e che può essere ubicata nel sito di sperimentazione, presso le strutture dello sponsor e/o dell'organismo di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'autorità competente;
- m) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto della sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;
- n) «reazione avversa»: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

- o) «evento avverso serio o reazione avversa seria»: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito letale, mette a repentaglio la vita del soggetto, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, o che comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, un'anomalia o una malformazione congenite o un difetto alla nascita;
- p) «reazione avversa inattesa»: reazione avversa la cui natura o gravità non concorda con le informazioni relative al prodotto (come il dossier per lo sperimentatore per un prodotto in fase di sperimentazione non autorizzato o, nel caso di un prodotto autorizzato, il foglietto illustrativo allegato al sunto delle caratteristiche del prodotto).

Articolo 3

Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

- La presente direttiva non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali concernenti la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica qualora risultino più ampie rispetto a quelle della presente direttiva e purché siano conformi alle procedure e ai tempi previsti da quest'ultima.
- La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:
 - i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio individuale per i soggetti partecipanti alla sperimentazione e per la società. Una sperimentazione clinica non può essere avviata o proseguita se non nei casi in cui i benefici previsti giustificano i rischi;
 - siano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla direttiva 95/46/CE;
 - sia stato ottenuto il consenso informato secondo i criteri stabiliti;
 - il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato.
- Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un dentista qualificato.
- I soggetti della sperimentazione clinica hanno un punto di riferimento che può dare loro ulteriori informazioni.

Articolo 4

Comitato etico

- Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.
 - Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
 - Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:
 - la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;
 - il protocollo;
 - l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
 - il dossier per lo sperimentatore;
 - la qualità delle strutture;
 - l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura, per giungere al consenso informato;
 - le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
 - le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;
 - gli importi e le modalità di retribuzione o di risarcimento/indennizzo eventuali dei ricercatori o dei soggetti della sperimentazione e gli elementi pertinenti del contratto previsto tra lo sponsor e il sito;
 - le modalità di selezione dei soggetti.
 - Nonostante le disposizioni del presente articolo, uno Stato membro può decidere di incaricare l'autorità competente che ha designato a norma dell'articolo 7, di esaminare gli elementi di cui al paragrafo 3, lettere g), h) e i) del presente articolo e di esprimere un parere al riguardo.
- Quando uno Stato membro si avvale di questa disposizione, ne informa la Commissione, gli altri Stati membri e l'Agenzia.
- Il comitato etico dispone di un termine massimo di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato.

6. Durante il periodo di esame della richiesta di parere, il comitato etico può inviare una sola richiesta di informazioni a complemento di quelle già fornite dal richiedente. Il termine previsto al paragrafo 5 è sospeso fino al ricevimento delle informazioni complementari.

7. Non è ammessa alcuna proroga del termine di cui al paragrafo 5, fatte salve le sperimentazioni che comportino medicinali per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, ivi compresa la terapia cellulare xenogenica.

Articolo 5

Parere unico

Per le sperimentazioni cliniche pluricentriche limitate al territorio di un unico Stato membro, gli Stati membri stabiliscono una procedura secondo cui, a prescindere dal numero dei comitati etici, per lo Stato membro in questione è sufficiente ottenere un unico parere.

Per sperimentazioni cliniche pluricentriche condotte contemporaneamente in diversi Stati membri sono previsti pareri unici dei comitati etici di ciascuno degli Stati membri coinvolti nella sperimentazione in questione.

Articolo 6

Indicazioni dettagliate

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

Articolo 7

Inizio di una sperimentazione clinica

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

Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico e se le autorità competenti dello Stato membro interessato non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze dello sponsor.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica lo sponsor è tenuto a presentare una domanda di autorizzazione nella forma prescritta all'autorità competente dello Stato membro nel quale intende svolgere la sperimentazione.

3. Se l'autorità competente dello Stato membro comunica allo sponsor di avere obiezioni motivate, lo sponsor ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Qualora lo sponsor non modifichi la domanda come indicato, questa è da considerare respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. L'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità competente di cui al paragrafo 2 non deve superare i 60 giorni. Se al termine dei 60 giorni l'autorità competente non ha comunicato obiezioni allo sponsor, quest'ultimo può considerare che l'inizio della sperimentazione non solleva obiezioni da parte dell'autorità competente.

Non è ammessa alcuna proroga del termine di cui al primo comma, fatte salve le sperimentazioni che comportino il ricorso ai medicinali elencati nel paragrafo 6.

5. Tuttavia, salve le sperimentazioni cliniche di cui al paragrafo 6, possono essere soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio ai sensi della direttiva 65/65/CEE e di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché sugli altri medicinali con caratteristiche particolari il cui elenco è adottato secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2, della presente direttiva.

Gli Stati membri continuano ad applicare le rispettive procedure nazionali fino all'adozione di tale elenco.

6. Sono soggette ad autorizzazione prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, ivi compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati.

7. Tale autorizzazione è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione della direttiva 90/219/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati⁽¹⁾, e della direttiva 90/220/CEE del Consiglio, del 23 aprile 1990, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati⁽²⁾.

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

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore;

⁽¹⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 1. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 98/81/CE (GU L 330 del 5.12.1998, pag. 13).

⁽²⁾ GU L 117 dell'8.5.1990, pag. 15. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 97/35/CE della Commissione (GU L 169 del 27.6.1997, pag. 72).

- b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 8, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;

Articolo 9

- c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

Scambio di informazioni

Articolo 8

Esecuzione di una sperimentazione clinica

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

- a) a sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche al protocollo. Qualora tali modifiche siano sostanziali e tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significative da qualsiasi altro punto di vista, lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e ne informa il comitato etico o rispettivamente i comitati etici competenti a norma degli articoli 4 e 7.

In base agli elementi di cui all'articolo 4, paragrafo 3 e a norma dell'articolo 5, il comitato etico emette un parere entro 35 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.

Se il comitato si esprime favorevolmente e le autorità competenti degli Stati membri non hanno sollevato obiezioni motivate avverso tali modifiche sostanziali, lo sponsor può svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario lo sponsor tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di modifica;

- b) fatta salva la lettera a) ed in funzione delle circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, lo sponsor e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Lo sponsor informa immediatamente le autorità competenti di tali fatti nuovi e delle misure adottate e si assicura che contemporaneamente il comitato etico sia informato;
- c) entro 90 giorni dal termine della sperimentazione clinica lo sponsor comunica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati e al comitato etico la cessazione della sperimentazione. In caso di cessazione anticipata, tale termine è ridotto a 15 giorni e lo sponsor è tenuto a comunicarne chiaramente i motivi.

1. Gli Stati membri nel cui territorio ha luogo la sperimentazione clinica inseriscono in una banca dati europea, accessibile esclusivamente alle autorità competenti degli Stati membri, all'Agenzia e alla Commissione:

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 7, paragrafo 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 7, paragrafo 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 8, lettera a);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione;
- f) l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica.

2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia o della Commissione, l'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella banca dati europea.

3. La Commissione, in consultazione con gli Stati membri, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sui dati da inserire in questa banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia nonché i metodi per lo scambio elettronico dei dati. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

Articolo 10

Sospensione della sperimentazione o infrazioni

1. Qualora uno Stato membro abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 7, paragrafo 2 o qualora sia in possesso di informazioni che possono sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, esso può sospendere o vietare la sperimentazione e ne informa lo sponsor.

In tal caso l'autorità competente interessata informa immediatamente le altre autorità competenti, il comitato etico interessato, l'Agenzia e la Commissione della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.

2. Un'autorità competente, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che lo sponsor o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. L'autorità competente interessata informa immediatamente il comitato etico, le altre autorità competenti e la Commissione di tale piano d'azione.

Articolo 11

Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie affinché la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate al possesso di un'autorizzazione. Al fine di ottenere l'autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

2. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché il titolare dell'autorizzazione di cui al paragrafo 1 disponga in maniera permanente e continua di almeno una persona qualificata, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel paragrafo 3 del presente articolo, che possieda i requisiti di cui all'articolo 23 della seconda direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali⁽¹⁾.

3. Gli Stati membri adottano tutte le opportune disposizioni affinché la persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, abbia, nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 25 della suddetta direttiva, la responsabilità di vigilare affinché:

- a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano⁽²⁾, il fascicolo di specifica del prodotto e l'informazione notificata a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, della presente direttiva;
- b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle di cui alla direttiva 91/356/CEE della Commissione, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, della presente direttiva;

- c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di raffronto proveniente da paesi terzi e dotato di autorizzazione di immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, sperimentazioni o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 7, paragrafo 2, della presente direttiva.

Le indicazioni dettagliate concernenti gli elementi di cui tener conto nella valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti nella Comunità sono elaborate secondo le linee guida di buona pratica di fabbricazione, in particolare il loro allegato 13. Tali indicazioni saranno adottate secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2, della presente direttiva e pubblicate a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

Se le disposizioni di cui alle lettere a), b) o c) sono rispettate, i medicinali sottoposti a sperimentazione sono dispensati da ulteriori controlli quando sono importati in un altro Stato membro corredati dei certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata.

4. In tutti i casi, la persona qualificata deve attestare in un registro o in un documento equivalente che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro o documento equivalente deve essere aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e restare a disposizione degli agenti designati dall'autorità competente per un periodo specificato dalle disposizioni degli Stati membri interessati. Tale periodo non sarà comunque inferiore a cinque anni.

5. Una persona che, alla data di messa in applicazione della presente direttiva, eserciti nello Stato membro in cui si trova le attività della persona qualificata di cui all'articolo 21 della direttiva 75/319/CEE, per quanto riguarda i medicinali in fase di sperimentazione, pur non avendo i requisiti di cui agli articoli 23 e 24 della stessa, è autorizzata a continuare ad esercitare tali attività nello Stato membro in questione.

Articolo 12

Etichettatura

Le indicazioni, da riportare almeno nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro, sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario, sono pubblicate dalla Commissione nella Guida alla buona pratica di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione che deve essere adottata a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

(1) GU L 147 del 9.6.1975, pag. 13. Direttiva modificata da ultimo dalla direttiva 93/39/CEE del Consiglio (GU L 214 del 24.8.1993, pag. 22).

(2) GU L 193 del 17.7.1991, pag. 30.

Articolo 13

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

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, gli Stati membri designano ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il sito o i siti in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali dello sponsor.

Le ispezioni sono effettuate dall'autorità competente dello Stato membro interessato, che informa l'Agenzia; esse sono svolte a nome della Comunità e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Il coordinamento di tali ispezioni incombe all'Agenzia, nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93. Al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

2. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione. Tale relazione deve essere tenuta a disposizione dello sponsor salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del comitato etico e dell'Agenzia su richiesta motivata.

3. La Commissione può, su richiesta dell'Agenzia nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell'osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri.

4. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunità e paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un sito di sperimentazione e/o della sede dello sponsor e/o del fabbricante stabiliti in un paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunità adeguatamente qualificati.

5. Le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione necessarie per verificare la conformità della sperimentazione clinica in questione alle disposizioni della presente direttiva sono adottate e rivedute secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

Articolo 14

Notificazione di eventi avversi

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata. Alla notificazione immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notificazione, come nelle relazioni successive i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice.

2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.

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

4. Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi notificatigli dal/dagli sperimentatori. Tali registri sono consegnati agli Stati membri sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica, a loro richiesta.

Articolo 15

Notificazione delle reazioni avverse serie

1. a) Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro sette giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

b) Tutti i sospetti di altre reazioni avverse serie inattese sono notificati alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato, al più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta.

c) Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.

- d) Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.

Articolo 18

2. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

3. a) Ciascuno Stato membro si assicura che lo sponsor della sperimentazione notifichi immediatamente all'Agenzia tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza.
- b) L'Agenzia mette a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri l'informazione notificata dallo sponsor.

Articolo 16

Indicazioni relative alle relazioni

La Commissione, in consultazione con l'Agenzia, con gli Stati membri e con le parti interessate, elabora e pubblica indicazioni dettagliate sulla raccolta, sulla verifica e sulla presentazione delle relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

Articolo 17

Disposizioni generali

La presente direttiva lascia impregiudicata la responsabilità civile e penale dello sponsor o dello sperimentatore. A tal fine, lo sponsor, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunità.

I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dallo sponsor, a meno che gli Stati membri abbiano stabilito condizioni precise applicabili in casi eccezionali.

Gli Stati membri informano la Commissione delle condizioni eventualmente stabilite.

Adeguamento al progresso scientifico e tecnico

La presente direttiva è adeguata al progresso scientifico e tecnico secondo la procedura di cui all'articolo 19, paragrafo 2.

Articolo 19

Comitato

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano istituito all'articolo 2 ter della direttiva 75/318/CEE (in prosieguo: «il comitato»).

2. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano gli articoli 5 e 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.

Il periodo di cui all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE è fissato a tre mesi.

3. Il comitato adotta il proprio regolamento interno.

Articolo 20

Attuazione

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva anteriormente al ... (*). Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Essi applicano tali disposizioni al più tardi a decorrere dal ... (**).

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

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

Articolo 21

Entrata in vigore

La presente direttiva entra in vigore il giorno della pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

(*) Ventiquattro mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva.

(**) Trentasei mesi dopo la data di entrata in vigore della presente direttiva.

Articolo 22

Fatto a ...

Destinatari*Per il Parlamento europeo**Per il Consiglio*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

*La Presidente**Il Presidente*

MOTIVAZIONE DEL CONSIGLIO

I. INTRODUZIONE

1. Il 4 settembre 1997 la Commissione ha presentato al Consiglio⁽¹⁾ una proposta di direttiva 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.
2. Il Comitato economico e sociale ha formulato il suo parere il 28 gennaio 1998⁽²⁾.
3. Il Parlamento europeo ha formulato il suo parere in prima lettura il 17 novembre 1998⁽³⁾. Sulla scorta di tale parere, la Commissione ha presentato al Consiglio, il 27 aprile 1999, una proposta modificata⁽⁴⁾.
4. Il 20 luglio 2000, il Consiglio ha adottato una posizione comune a norma dell'articolo 251 del trattato.

II. OBIETTIVO DELLA PROPOSTA

5. La proposta mira a razionalizzare e a ravvicinare le procedure documentarie e amministrative nazionali concernenti le sperimentazioni cliniche di medicinali ad uso umano attraverso l'applicazione omogenea di norme di buona pratica clinica (BPC).
6. Le linee direttrici comunitarie di BPC, armonizzate a livello internazionale, non hanno carattere vincolante e non sono applicate dai vari Stati membri in modo identico. Ciò comporta spesso notevoli ritardi nel programma di sperimentazione clinica, in particolare nel caso delle sperimentazioni cliniche «pluricentriche», in cui la medesima sperimentazione si svolge in vari Stati membri contemporaneamente.

Occorre pertanto trasformare i principi e le linee direttrici comunitarie in un atto legislativo comunitario di carattere vincolante.

III. ANALISI DELLA POSIZIONE COMUNE

7. La posizione comune del Consiglio si basa essenzialmente sulla proposta modificata della Commissione e incorpora pertanto, alla lettera o nella sostanza, la maggior parte degli emendamenti suggeriti dal Parlamento e accolti dalla Commissione.
8. Un'eccezione importante riguarda la procedura di inizio di una sperimentazione clinica, che è stata modificata sostanzialmente dal Consiglio (emendamenti 13, 15, 18, 31) allo scopo di semplificare e accelerare la procedura decisionale a livello di autorità competenti degli Stati membri.
9. Un'altra eccezione riguarda le disposizioni relative alla tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica, in particolare alcuni aspetti concernenti i minori e le persone incapaci di dare il proprio consenso (emendamenti 1, 10 e 28), che sono state accettate solo parzialmente dal Consiglio e dalla Commissione, sebbene le due istituzioni ritengano che le garanzie in materia di tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazioni cliniche non risulterebbero per questo diminuite (cfr. punto 21).
10. La Commissione approva tutte le modifiche apportate dal Consiglio.

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

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

(3) GU C 379 del 7.12.1998, pag. 27.

(4) GU C 161 dell'8.6.1999, pag. 5.

11. Si richiama l'attenzione sul fatto che la proposta modificata della Commissione contiene, oltre a nuove disposizioni inserite alla luce del parere del Parlamento europeo, importanti modifiche redazionali apportate al testo originale.

Il Consiglio ha parimenti apportato una serie di modifiche redazionali al testo della posizione comune. Pertanto, una parte delle disposizioni originali cui si riferiscono le proposte di emendamento del Parlamento europeo è stata successivamente riformulata o spostata.

Emendamenti accettati senza modifiche o con piccole modifiche redazionali o accettati nella sostanza

12. Il Consiglio ha accettato l'emendamento 6, che completa l'elenco delle definizioni contenute nell'articolo 2 con una definizione di «consenso informato». La definizione accolta dal Consiglio si discosta da quella suggerita dal Parlamento per il fatto che contempla anche le persone che non sono in grado di dare il proprio consenso con cognizione di causa.
13. Il Consiglio ha incorporato l'emendamento 9 relativo alla definizione di «effetto indesiderato non previsto», nella lettera p) dell'articolo 2 previa alcune modifiche redazionali.
14. Il Consiglio ha accettato la seconda parte dell'emendamento 12 (articolo 4, paragrafo 7), concernente una proroga eccezionale del termine di 60 giorni per la comunicazione del parere del comitato etico qualora le sperimentazioni comportino medicinali per la terapia genica, estendendo tale proroga ai medicinali per la terapia cellulare somatica, ivi compresa la terapia cellulare xenogenica.
15. Il Consiglio ha accettato l'emendamento 19 (articolo 9, paragrafo 3) relativo al rigoroso rispetto della riservatezza dei dati da introdurre nella base di dati europea.
16. L'emendamento 21 (articolo 10, paragrafo 1), relativo all'obbligo di informare lo sponsor, le altre autorità competenti, il comitato etico interessato e la Commissione qualora debba essere prevista una sospensione della sperimentazione, è stato accettato dal Consiglio, che vi ha aggiunto l'obbligo di informare l'Agenzia.
17. Analogamente, il Consiglio ha accolto l'emendamento 22 (articolo 10, paragrafo 2) relativo all'obbligo di prevedere un piano d'azione da mettere in atto qualora lo sponsor non ottemperi più agli obblighi ad esso prescritti e di informarne il comitato etico, le altre autorità competenti e la Commissione.
18. Il Consiglio ha accettato, nella sostanza, gli emendamenti 23, 24 e 25 concernenti le disposizioni relative alla fabbricazione e all'importazione di medicinali in fase di sperimentazione (articolo 11).
19. Il Consiglio ha accolto l'emendamento 33, che subordina la messa a disposizione della relazione d'ispezione a una richiesta motivata (articolo 13, paragrafo 2).
20. Il Consiglio ha accettato l'emendamento 27, apportandovi alcune modifiche redazionali [articolo 15, paragrafo 1, lettere da a) a d)].

Emendamenti accolti parzialmente

21. Il Consiglio ha accolto parzialmente gli emendamenti 1, 10 e 28 relativi alla protezione dei soggetti di sperimentazioni cliniche. Ha così incorporato una parte dell'emendamento 1, volto a modificare il considerando 2, nel nuovo considerando 3.

Ha inoltre accettato le modifiche proposte all'articolo 3, paragrafo 1 e paragrafo 2, lettera a), per quanto riguarda il diritto al rispetto dell'integrità fisica e mentale dei soggetti di sperimentazioni.

Il Consiglio ha introdotto una definizione operativa di «consenso informato» [articolo 2, lettera j)], che corrisponde a quella figurante nella convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina.

Inoltre, ha integrato le disposizioni dell'articolo 3 con precisazioni relative alle modalità dell'esercizio o del ritiro del consenso [articolo 3, paragrafo 2, lettere a) e b)] e con l'obbligo di istituire un punto di riferimento che possa fornire ai soggetti della sperimentazione informazioni supplementari (articolo 3, paragrafo 4).

Emendamenti non accolti

22. Gli emendamenti 2 e 3 sono diventati superflui visto che la direttiva non comporta più disposizioni sui siti locali.
 23. Il Consiglio non ha accettato l'emendamento 7 mirante a sostituire, nella definizione di «ricercatore», la nozione di «persona responsabile» con quella di «medico responsabile» [articolo 2, lettera f)].
 24. Il Consiglio non ha accettato di completare la definizione di «evento avverso serio o reazione avversa seria» con la disposizione proposta dal Parlamento [emendamento 8, articolo 2, lettera o)].
 25. Il Consiglio non ha accettato la soppressione della disposizione concernente i compensi o i corrispettivi spettanti a ricercatori e soggetti per aver partecipato alla sperimentazione clinica, in quanto ciò rappresenta uno degli elementi essenziali per la formulazione del parere da parte del comitato etico [emendamento 11, articolo 4, paragrafo 3, lettera i)].
 26. Gli emendamenti 13, 15, 18 e 31 sono divenuti superflui in quanto la procedura di inizio di una sperimentazione clinica proposta dal Consiglio differisce notevolmente dalle procedure contenute nella proposta iniziale e nella proposta modificata di direttiva (articolo 7) (cfr. anche punto 8).
 27. Il Consiglio non ha accettato l'emendamento 26 mirante a indicare sull'imballaggio che il medicinale è utilizzato nel quadro di una sperimentazione clinica e non può essere commercializzato (articolo 12).
 28. Il Consiglio non ha accolto l'emendamento 32, concernente la soppressione dell'indicazione secondo cui le ispezioni intese a verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione sono effettuate «a nome della Comunità» (articolo 13, paragrafo 1).
-