

## DECRETO LEGISLATIVO 24 giugno 2003, n. 211

Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

(GU n.184 del 9-8-2003 - Suppl. Ordinario n. 130)

Vigente al: 1-1-2004

### IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la direttiva 2001/20/CE in materia di buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano;

Vista la legge 1° marzo 2002, n. 39, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alla Comunita' europea ed in particolare l'allegato A e l'articolo 1, comma 5;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, recante regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica ed il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 12 marzo 2003;

Visto il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;

Acquisito il parere delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 6 giugno 2003;

Sulla proposta del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e per gli affari regionali;

E m a n a

il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

Ambito di applicazione

1. Il presente decreto legislativo fissa disposizioni riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione multicentrica effettuata a livello umano e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per quanto riguarda, in particolare l'applicazione delle norme di buona pratica clinica. Il presente decreto non si applica alla sperimentazione non interventistica o studio osservazionale.

2. La buona pratica clinica e' un insieme di requisiti in materia di qualita' in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della 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 e assicura la credibilita' dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.

3. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale i principi di buona pratica clinica adottati dalla Commissione europea, sono stabilite le linee guida dettagliate conformi a tali principi.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilita' e bioequivalenza devono essere progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica.

5. E' fatto divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, ad eccezione delle eventuali indennita' per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennita' potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

6. I risultati delle sperimentazioni condotte in difformita' alle norme di buona pratica clinica non sono presi in considerazione ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Avvertenza:

Il testo delle note qui pubblicato e' stato redatto dall'amministrazione competente per materia ai sensi dell'art. 10, commi 2 e 3, del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali e' operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Per le direttive CEE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle Comunita' europee (GUCE).

#### Note alle premesse:

- L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non puo' essere

delegato al Governo se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

- L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

- La direttiva 2001/20/CE e' pubblicata nella GUCE n. L 121 del 1° maggio 2001.

- La legge 1° marzo 2002, n. 39, reca: «Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunita' europee. Legge comunitaria 2001». L'art. 1, comma 5, e l'allegato A, della citata legge, cosi' recitano:

«5. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione, i decreti legislativi eventualmente adottati nelle materie di competenza legislativa regionale e provinciale entrano in vigore, per le regioni e province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione, alla data di scadenza del termine stabilito per l'attuazione della rispettiva normativa comunitaria e perdono comunque efficacia a decorrere dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione di ciascuna regione e provincia autonoma.».

«Allegato A (art. 1, commi 1 e 3)

98/24/CE del Consiglio, del 7 aprile 1998, sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro (quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'art. 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE).

1999/21/CE della Commissione, del 25 marzo 1999, sugli alimenti dietetici destinati a fini medici speciali.

1999/36/CE del Consiglio, del 29 aprile 1999, in materia di attrezzature a pressione trasportabili.

2000/09/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 20 marzo 2000, relativa agli impianti a fune adibiti al trasporto di persone.

2000/14/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'8 maggio 2000, sul ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri concernenti l'emissione acustica ambientale delle macchine ed attrezzature destinate a funzionare all'aperto.

2000/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 maggio 2000, che modifica la direttiva 64/432/CEE del Consiglio relativa a problemi di polizia sanitaria in materia di scambi intracomunitari di animali delle specie bovina e suina.

2000/37/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, che modifica il capitolo VI-bis - Farmacovigilanza - della

direttiva 81/851/CEE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai medicinali veterinari.

2000/38/CE della Commissione, del 5 giugno 2000, che modifica il capitolo V-bis - Farmacovigilanza - della direttiva 75/319/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialita' medicinali.

2000/62/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 10 ottobre 2000, che modifica la direttiva 96/49/CE del Consiglio per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative al trasporto di merci pericolose per ferrovia.

2000/65/CE del Consiglio, del 17 ottobre 2000, che modifica la direttiva 77/388/CEE quanto alla determinazione del debitore dell'imposta sul valore aggiunto.

2000/70/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 novembre 2000, che modifica la direttiva 93/42/CE del Consiglio per quanto riguarda i dispositivi medici che incorporano derivati stabili del sangue o del plasma umano.

2001/17/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 19 marzo 2001, in materia di risanamento e liquidazione delle imprese di assicurazione.

2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano.

2001/24/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, in materia di risanamento e di liquidazione degli enti creditizi.

2001/37/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 giugno 2001, sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco.

2001/40/CE del Consiglio, del 28 maggio 2001, relativa al riconoscimento reciproco delle decisioni di allontanamento dei cittadini di Paesi terzi.

2001/44/CE del Consiglio, del 15 giugno 2001, che modifica la direttiva 76/308/CEE relativa all'assistenza reciproca in materia di recupero dei crediti risultanti da operazioni che fanno parte del sistema di finanziamento del Fondo europeo agricolo di orientamento e di garanzia, nonche' dei prelievi agricoli, dei dazi doganali, dell'imposta sul valore aggiunto e di talune accise.

2001/51/CE del Consiglio, del 28 giugno 2001, che integra le disposizioni dell'art. 26 della convenzione di applicazione dell'accordo di Schengen del 14 giugno 1985.

2001/55/CE del Consiglio, del 20 luglio 2001, sulle

norme minime per la concessione della protezione temporanea in caso di afflusso massiccio di sfollati e sulla promozione dell'equilibrio degli sforzi tra gli Stati membri che ricevono gli sfollati e subiscono le conseguenze dell'accoglienza degli stessi.

2001/64/CE del Consiglio, del 31 agosto 2001, che modifica la direttiva 66/401/CEE relativa alla commercializzazione delle sementi di piante foraggere e la direttiva 66/402/CEE relativa alla commercializzazione delle sementi di cereali.

2001/78/CE della Commissione, del 13 settembre 2001, che modifica l'allegato IV della direttiva 93/36/CEE del Consiglio, gli allegati IV, V e VI della direttiva 93/37/CEE del Consiglio, gli allegati III e IV della direttiva 92/50/CEE del Consiglio, modificate dalla direttiva 97/52/CE, nonché gli allegati da XII a XV, XVII e XVIII della direttiva 93/38/CEE del Consiglio, modificata dalla direttiva 98/4/CE (Direttiva sull'impiego di modelli di formulari nella pubblicazione degli avvisi di gare d'appalto pubbliche).».

- Il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, reca: «Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.».

Note all'art. 1:

- L'art. 1 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 (Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali), così recita:

«Art. 1 (Definizioni). - 1. Ai fini del presente decreto e' da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.

2. Per sostanza si intende qualsiasi materia di origine umana o animale o vegetale, o di origine chimica, sia naturale che di trasformazione o di sintesi.

3. Sono specialità medicinali i medicinali precedentemente preparati ed immessi in commercio con una denominazione speciale ed in confezione particolare.

4. Non sono considerati specialità medicinali:

a) i medicinali preparati nella farmacia ospedaliera e destinati ad essere impiegati all'interno dell'ospedale;

b) i medicinali destinati a malati determinati, preparati in farmacia in base a prescrizioni mediche;

c) i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea ufficiale e destinati ad essere forniti direttamente ai clienti di tale farmacia.».

## Art. 2.

## Definizioni

1. Ai fini del presente decreto legislativo si applicano le seguenti definizioni:

a) "sperimentazione clinica": qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o piu' medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a piu' medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in piu' centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

b) "sperimentazione clinica multicentrica": la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in piu' di un centro e che pertanto viene eseguita da piu' sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi;

c) "sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)": uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non e' decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale e' del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;

d) "medicinale sperimentale": una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno gia' ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

e) "promotori della sperimentazione": una persona, societa', istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilita' di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

f) "sperimentatore": un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione e' svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo e' 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 sperimentazione sia come controllo;

l) "consenso informato": la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione e' espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non e' in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorita', persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non e' in grado di scrivere, puo' in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

m) "comitato etico": un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilita' di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneita' degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato;

n) "ispezione": svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorita' regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualita' e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorita' giudicano pertinenti. L'ispezione puo' svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorita';

o) "evento avverso": qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un sperimentazione clinica cui e' stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

p) "reazione avversa": qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

q) "evento avverso serio o reazione avversa seria": qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidita' o incapacita' gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) "reazione avversa inattesa": una reazione avversa di natura o gravita' non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo

sperimentatore se il prodotto e' in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);

s) "centro collaboratore": centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica;

t) "Autorita' competente":

1) il direttore generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica;

2) Il Ministero della salute nei casi di cui:

a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell'articolo 9;

b) ai medicinali elencati al comma 6 dell'articolo 9;

3) L'Istituto superiore di sanita', nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.

Nota all'art. 2:

- Per il titolo del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, vedi note alle premesse.

### Art. 3.

Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La sperimentazione clinica puo' essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica puo' essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorita' competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanita' pubblica, giustificano i rischi e puo' essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito e' costantemente verificato;

b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non e' in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilita', in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sara' realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;

c) sia rispettato il diritto all'integrita' fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalita' di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675;

d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei

rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non e' in grado di scrivere, puo' in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;

e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;

f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attivita' di sperimentazione, a copertura della responsabilita' civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;

g) il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.

2. 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 odontoiatra qualificato.

3. Con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro delle attivita' produttive, sono stabiliti i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui al presente decreto legislativo. Nelle more dell'emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione e' comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

4. Nel caso in cui il promotore della sperimentazione sia soggetto pubblico, alle spese per l'assicurazione di cui al comma 1, lettera f), si fa fronte nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

Nota all'art. 3:

- La legge 31 dicembre 1996, n. 675, reca: "Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali".

#### Art. 4.

##### Sperimentazione clinica sui minori

1. In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente decreto, la sperimentazione clinica sui minori puo' essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni:

a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volonta' del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che cio' comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;

b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacita' di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;

c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volonta' esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi

momento, se il minore stesso e' capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);

d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca e' essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;

e) siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);

f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati;

g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;

h) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della societa'.

#### Art. 5.

Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

1. Oltre ai requisiti di cui all'articolo 3, la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacita' e' possibile solo a condizione che:

a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volonta' del soggetto e puo' essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;

b) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacita' di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;

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

d) non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennita' che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;

e) la ricerca sia essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;

f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;

g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;

h) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della societa';

i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.

2. Nei casi di incapacita' temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacita' decisionali, al soggetto deve essere richiesto il consenso informato al proseguimento della sperimentazione.

## Art. 6.

### Comitato etico

1. Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale e' stato interpellato.

2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:

a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;

b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfi quanto previsto dall'articolo 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;

c) il protocollo;

d) l'idoneita' dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;

e) il dossier per lo sperimentatore;

f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;

g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonche' la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'articolo 3;

h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;

i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attivita' di sperimentazione, a copertura della responsabilita' civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

l) gli importi e le eventuali modalita' di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrisponderci a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennita' dei soggetti

inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale;

m) le modalita' di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione nel rispetto di quanto previsto al riguardo dalle norme di buona pratica clinica e nel rispetto delle disposizioni normative vigenti.

3. Il comitato etico nel caso di sperimentazioni monocentriche, entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunica al promotore stesso, al Ministero della salute e all'autorita' competente, il proprio parere motivato. Nel caso di sperimentazioni multicentriche si applica quanto disposto dall'articolo 7.

4. Il comitato etico, durante il periodo di esame della domanda di cui al comma 3, puo' una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle gia' fornite dal promotore della sperimentazione; in questo caso il termine previsto al comma 3 e' sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.

5. Non e' ammessa alcuna proroga al termine di cui al comma 3, fatte salve le sperimentazioni che utilizzano prodotti per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonche' tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali e' ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine e' prorogato di altri novanta giorni in attesa dell'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

6. Il contratto di cui al comma 2, lettera 1), deve essere stipulato tra il responsabile legale del centro sperimentale o persona da lui delegata e il promotore della sperimentazione, entro i tempi previsti dall'articolo 9 per l'esame delle domande da parte dell'autorita' competente, fermo restando che l'entrata in vigore di detto contratto e' subordinata al parere favorevole di cui al comma 1, e all'espletamento delle procedure di cui all'articolo 9.

7. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 12-bis, comma 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sono aggiornati, ad invarianza di spesa, i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Nota all'art. 6:

- L'art. 12-bis, comma 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 (Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421), cosi' recita:

«9. Anche ai fini di cui al comma 1 del presente articolo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano disciplinano l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici istituiti presso ciascuna azienda sanitaria ai sensi del decreto ministeriale 15 luglio 1997,

pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997, e del decreto ministeriale 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998, tenendo conto delle indicazioni e dei requisiti minimi di cui ai predetti decreti e istituendo un registro dei Comitati etici operanti nei propri ambiti territoriali.».

#### Art. 7

##### Parere unico

1. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri Paesi, il parere motivato sulla sperimentazione stessa e' espresso dal comitato etico della struttura italiana alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia, entro trenta giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda di cui all'articolo 8, presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta; la sperimentazione non puo' avere inizio in nessun sito prima dell'espressione di detto parere.

2. I comitati etici interessati dalla sperimentazione possono comunicare al comitato etico di cui al comma 1, eventuali osservazioni. Il comitato etico di cui al comma 1, entro trenta giorni dal ricevimento della domanda, presentata nella forma prescritta, di cui all'articolo 8, comunica al promotore della sperimentazione, agli altri comitati etici interessati dalla sperimentazione e al Ministero della salute il proprio parere.

3. Il parere favorevole puo' essere solo accettato ovvero rifiutato nel suo complesso dai comitati etici degli altri centri italiani partecipanti alla sperimentazione stessa; i comitati etici di tutti i centri in cui e' effettuata la sperimentazione possono modificare la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro, e subordinare all'accettazione di tali modifiche la partecipazione alla sperimentazione. I comitati etici dei centri partecipanti hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo. L'accettazione o il rifiuto del parere del comitato di cui al comma 1, adeguatamente motivati, debbono essere comunicati dai comitati dei centri collaboratori al promotore della sperimentazione, agli altri comitati dei centri partecipanti e alle Autorita' competenti entro un massimo di 30 giorni a decorrere da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.

4. Nei casi di sperimentazioni cliniche multicentriche le proroghe di cui all'articolo 6, comma 5, sono previste solo per il comitato etico di cui al comma 1.

#### Art. 8.

##### Modalita' di presentazione della domanda per il parere del comitato etico

1. Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, il Ministro della salute stabilisce, con proprio decreto, il modello e la documentazione necessaria per inoltrare la domanda di parere al comitato etico, di cui agli articoli 6 e 7 da parte del promotore della sperimentazione, indicando in particolare

le informazioni per i soggetti inclusi nella sperimentazione e le garanzie appropriate per la tutela dei dati personali.

2. In caso di sperimentazioni cliniche multicentriche, la domanda di cui al comma 1 e' presentata contemporaneamente dal promotore della sperimentazione, anche ai comitati etici degli altri centri partecipanti alla sperimentazione stessa.

#### Art. 9.

##### Inizio di una sperimentazione clinica

1. Il promotore della sperimentazione inizia la sperimentazione clinica dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico competente e qualora le autorità competenti non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Nel caso in cui le obiezioni motivate siano espresse da autorità locali, l'impossibilità di avviare la sperimentazione e' riferita alla singola struttura sanitaria interessata; nel caso in cui l'autorità competente sia quella di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numeri 2) e 3), la sperimentazione non può essere condotta in alcun centro. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze del promotore della sperimentazione.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione e' tenuto a presentare la domanda di autorizzazione nella forma prescritta, individuata nella lettera a) del comma 11, all'autorità competente.

3. Se l'autorità competente comunica al promotore della sperimentazione di avere obiezioni motivate, il promotore della sperimentazione ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al comma 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Il termine di cui al comma 4 si interrompe nelle more del ricevimento delle modifiche richieste. Qualora il promotore della sperimentazione non modifichi la domanda come indicato, entro trenta giorni o entro i termini di cui al comma 5 dell'articolo 5 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, questa e' da considerarsi respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. L'esame, da parte dell'autorità competente, di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta di cui al comma 2, deve concludersi entro i sessanta giorni. Vengono fatte salve le fattispecie di cui agli articoli 5 e 9 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, limitatamente ai casi in cui l'autorità competente e' quella prevista dall'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 3). L'autorità competente può tuttavia comunicare al promotore della sperimentazione prima della scadenza di detti termini di non avere obiezioni. Non e' ammessa proroga del termine di cui sopra, fatte salve le sperimentazioni che utilizzino i medicinali elencati al comma 6, per i quali e' ammessa una proroga massima di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine di novanta giorni e' prorogato di altri novanta giorni ove sia necessario acquisire le valutazioni tecniche degli organismi previsti dalle norme vigenti. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

5. Ferme restando le disposizioni di cui al comma 6, il promotore della sperimentazione deve ottenere l'autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio, ai sensi del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, e a tale fine indicati in uno specifico elenco adottato con decreto del Ministro della salute. Detto elenco potrà contenere solo i medicinali di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché altri medicinali con caratteristiche particolari, quali prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale o contengano componenti biologici di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Il promotore della sperimentazione deve, altresì, ottenere una autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche del patrimonio genetico germinale del soggetto.

7. L'autorizzazione di cui al comma 6 è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione del decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, e del decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 92, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

8. Nei casi in cui l'autorità competente a rilasciare l'autorizzazione della sperimentazione di cui al presente articolo sia il Ministero della salute, detta autorizzazione viene rilasciata dalla Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza.

9. Nei casi di cui al comma 8, il richiedente l'autorizzazione versa una tariffa da stabilirsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con decreto del Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le relative entrate saranno utilizzate dal Ministero della salute, ai fini dell'attività di controllo sulla sperimentazione clinica dei medicinali.

10. Le entrate derivanti dalle tariffe di cui al comma 9 sono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

11. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale le indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, sono stabiliti:

a) il modello e il contenuto della domanda di cui al comma 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, fatte salve ulteriori integrazioni definite ai sensi del comma 2 dell'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439;

b) il modello e il contenuto della proposta di emendamenti di cui all'articolo 11, comma 1, lettera a), relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;

c) la dichiarazione di conclusione o di cessazione della sperimentazione.

12. Le sperimentazioni cliniche sono condotte nelle strutture già individuate con gli appositi decreti del Ministro della salute.

Note all'art. 9:

- Gli articoli 5 e 9, del citato decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 2001, così recitano:

"Art. 5 (Accertamenti istruttori). - 1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui all'art. 4, comma 1, richiedendo, ove necessario, supplementi di documentazione o colloqui con esperti designati del richiedente, formula un parere sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:

a) alla valutazione della qualità del prodotto, anche mediante verifiche su campioni ove necessario;

b) alla valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica.

2. Il parere sull'ammissibilità indica, se del caso, i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione di fase I; esso è comunicato entro sessanta giorni dalla data di cui all'art. 4, comma 4, al Ministero della sanità ed al richiedente.

3. Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su pazienti oncologici, portatori di AIDS o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati in soggetti volontari sani, il parere sull'ammissibilità si riferisce esclusivamente all'avvio della sperimentazione del farmaco; in tal caso le modalità dell'esecuzione del protocollo sono rimesse alle valutazioni del Comitato etico in cui opera lo sperimentatore coordinatore. Ai fini dell'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto farmaceutico, il termine procedimentale di cui al comma 2, è ridotto a trenta giorni per la comunicazione dell'esito dell'attività istruttoria. Il Comitato etico potrà iniziare la propria attività istruttoria sullo stesso protocollo anche in attesa del parere definitivo sull'ammissibilità da parte dell'Istituto superiore di sanità.

4. Il termine di sessanta giorni è sospeso quando l'Istituto superiore di sanità invita il richiedente a

regolarizzare la domanda, ad integrare la documentazione o a partecipare ad una audizione.

5. La domanda decade se il richiedente non risponde entro il termine di un anno dalla data di ricevimento delle richieste dell'Istituto di cui al comma 4.".

"Art. 9 (Medicinali di particolare importanza e riduzione di termini procedurali). - 1. Sono considerati medicinali di particolare importanza terapeutica quei prodotti farmaceutici che sono:

a) proposti per il trattamento di malattie a prognosi grave o infausta;

b) proposti per il trattamento di malattie rare;

c) che ipotizzano un sostanziale progresso nel trattamento di determinate malattie;

d) preparati con tecnologie innovative.

2. Ai fini dell'accertamento della qualita', efficacia e sicurezza del prodotto farmaceutico, i termini procedurali di cui agli articoli 5, commi 2, 4 e 5, sono ridotti rispettivamente a trenta giorni per la comunicazione dell'esito dell'istruttoria ed a quindici giorni per le modifiche dell'autorizzazione.

3. La richiesta di riconoscimento di appartenenza ad una delle categorie citate nel comma 1 deve essere prodotta contestualmente alla domanda di cui all'art. 4 e l'accettazione di detta richiesta e' notificata all'interessato contestualmente alla comunicazione di cui all'art. 4, comma 4.".

- Per il titolo del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, vedi note all'art. 1.

- Il regolamento (CEE) n. 2309/93 e' pubblicato nella GUCE n. L 214 del 24 agosto 1993.

- Il decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, reca: "Attuazione della direttiva 98/81/CE che modifica la direttiva 90/219/CE, concernente l'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati".

- Il decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 92, reca: "Attuazione della direttiva 90/220/CEE concernente l'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati".

- L'art. 4, comma 2, del citato decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 2001, cosi' recita:

"2. Con decreto del presidente dell'Istituto superiore di sanita' e' individuata la documentazione di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d), da allegare alla domanda. Il decreto e' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.".

#### Art. 10.

##### Condizione di una sperimentazione clinica

1. La conduzione di una sperimentazione clinica puo' essere modificata con le seguenti modalita':

a) anche a sperimentazione iniziata, o solo corredata di parere

favorevole del comitato etico, il promotore della sperimentazione puo' apportare emendamenti al protocollo. Il promotore della sperimentazione comunica alle autorita' competenti e al comitato o ai comitati etici competenti i motivi e il contenuto degli emendamenti, seguendo le procedure di cui agli articoli 6, 7 e 9 ove gli stessi siano sostanziali di tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio. Seguono la procedura della semplice notifica ai comitati etici gli emendamenti che non rientrano nella fattispecie di cui sopra; con decreto del Ministro della salute sono definite specifiche al riguardo. In base agli elementi di cui all'articolo 6, comma 2, nei casi di sperimentazioni monocentriche il comitato etico emette un parere entro trentacinque giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. Nei casi di sperimentazioni multicentriche il comitato etico di cui al comma 1 dell'articolo 7 emette detto parere entro venti giorni e i comitati di cui al comma 3 del medesimo articolo 7 possono solo accettarlo ovvero rifiutarlo nel suo complesso entro i successivi quindici giorni. In caso di parere negativo da parte del comitato etico sulle proposte di modifica al protocollo, il promotore della sperimentazione non puo' procedere alla sperimentazione sulla base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si esprime favorevolmente sulla proposta di modifica e le autorita' competenti non hanno sollevato obiezioni motivate verso emendamenti sostanziali, il promotore della sperimentazione puo' svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario, il promotore della sperimentazione tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di emendamento. Nei casi in cui l'emendamento sia presentato prima del rilascio del parere favorevole del comitato etico, tranne nei casi di presentazione contestuale al protocollo, il termine di cui all'articolo 6, commi 3 e 6, e all'articolo 9, comma 4, sono prorogati di trentacinque giorni, onde consentire la valutazione dell'emendamento stesso; qualora trattasi di sperimentazione multicentrica il termine di cui all'articolo 7, comma 2, e' prorogato di venti giorni e quello di cui all'articolo 7, comma 3, e' prorogato di quindici giorni;

b) fatta salva la lettera a) e secondo le 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, il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Il promotore della sperimentazione informa immediatamente le autorita' competenti e i comitati etici di tali fatti nuovi e delle misure adottate.

2. Entro novanta giorni dal termine della sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione comunica al Ministero della salute, alle altre autorita' competenti, nonché ai comitati etici

interessati, la conclusione della sperimentazione con le modalita' definite con decreto del Ministro della salute tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. In caso di conclusione anticipata o di interruzione dello studio, tale termine e' ridotto a quindici giorni e il promotore della sperimentazione e' tenuto a comunicarne chiaramente i motivi.

3. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti gli elementi inerenti i risultati delle sperimentazioni cliniche, incluse quelle anticipatamente concluse, da comunicare all'Osservatorio di cui all'articolo 11, ai fini della messa a disposizione della comunita' scientifica, fatti salvi i diritti di brevettabilita' ed integrita' intellettuale.

#### Art. 11

##### Scambio di informazioni

1. I comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'autorita' competente e comunque sempre al Ministero della salute ai fini dell'inserimento nelle banche dati nazionale ed europea i seguenti dati:

a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, comma 2;

b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, comma 3;

c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, comma 1, lettere a) e b);

d) il parere favorevole del comitato etico;

e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) o della Commissione, il Ministero della salute fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle gia' inserite nella banca dati europea, ottenendola dall'autorita' competente alla quale e' stata presentata la domanda di autorizzazione. Il Ministero della salute inserisce nella banca dati europea l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformita' alle norme di buona pratica clinica.

3. Il modello, i dati e le relative modalita' di inserimento degli stessi nella banca dati europea, il cui funzionamento e' assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonche' i metodi per lo scambio elettronico dei dati, sono stabiliti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

4. L'Osservatorio sulle sperimentazioni gia' operante presso la Direzione generale della valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, quale parte dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali istituito ai sensi del comma 7 dell'articolo 68 della legge 23 dicembre 1998, n. 448, e' incaricato di svolgere, nell'ambito delle dotazioni organiche della medesima Direzione generale e senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio

dello Stato, i seguenti compiti:

- a) monitoraggio e analisi delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sul territorio italiano e redazione dei relativi rapporti con i dati regionali da trasmettere alle singole regioni;
- b) raccordo con la banca dati centrale europea;
- c) supporto alle attivita' dei comitati etici locali;
- d) redazione di rapporti annuali e parziali, indirizzati alle regioni e agli operatori di settore, che descrivano in maniera quali-quantitativa, anche su base regionale e locale, lo stato della ricerca clinica farmacologica in Italia;
- e) realizzazione, di intesa con le regioni, di iniziative di formazione per il personale coinvolto nella sperimentazione clinica dei medicinali.

Nota all'art. 11:

- L'art. 68, comma 7, della legge 23 dicembre 1998, n. 448 (Misure di finanza pubblica per la stabilizzazione e lo sviluppo), cosi' recita:

"7. Presso il Ministero della sanita', nell'ambito del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, e' istituito, senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato, l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'Osservatorio, al quale collaborano il Dipartimento per le politiche di sviluppo e di coesione del Ministero del tesoro, del bilancio e della programmazione economica e l'Agenzia per i servizi sanitari regionali, provvede a:

a) raccogliere, monitorare ed elaborare dati di consumo, di modalita' di impiego e di spesa concernenti sia i medicinali erogati o direttamente impiegati dal Servizio sanitario nazionale, sia quelli i cui oneri restano a carico dell'utilizzatore;

b) svolgere, nel settore dei farmaci, i compiti gia' attribuiti dall'art. 1, comma 30, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, all'osservatorio centrale degli acquisti e dei prezzi;

c) redigere annualmente un rapporto al Ministro della sanita', finalizzato, in particolare, a rilevare e confrontare, anche con analisi su base regionale, l'andamento della spesa farmaceutica del Servizio sanitario nazionale relativa ai medicinali erogati attraverso le farmacie con quello della spesa dei medicinali erogati con sistemi alternativi o direttamente impiegati in ambito ospedaliero e, conseguentemente, a formulare proposte per un impiego piu' razionale ed appropriato delle risorse del settore."

Art. 12.

Sospensione della sperimentazione o infrazioni

1. Il Ministero della salute, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, comma 2, dispone la revoca

dell'autorizzazione, dandone notifica al promotore della sperimentazione. Il Ministero della salute, qualora sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, puo' sospendere o vietare la sperimentazione clinica informandone il promotore della sperimentazione. Prima di adottare le proprie decisioni, il Ministero della salute chiede le valutazioni del promotore della sperimentazione o dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato; tali valutazioni sono espresse entro il termine di una settimana; decorso tale termine il Ministero della salute adotta autonomamente le proprie decisioni.

2. Il Ministero della salute informa immediatamente le altre autorita' competenti degli altri Stati membri, il/i comitato/i etico/i interessato/i, l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) e la Commissione europea della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.

3. Per i motivi e con le modalita' di cui al comma 1, l'autorita' competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 1, puo' sospendere o vietare la sperimentazione clinica a livello locale, previa consultazione con le autorita' degli altri centri partecipanti allo studio.

4. Nei casi di cui al comma 3, le autorita' competenti informano delle proprie decisioni entro tre giorni lavorativi il Ministero della salute.

5. Il Ministero della salute, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che il promotore della sperimentazione o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino piu' 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. Il Ministero della salute informa immediatamente il comitato etico interessato, le autorita' competenti degli Stati membri e la Commissione europea di tale piano d'azione.

6. Per i motivi di cui al comma 5, l'autorita' competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), n. 1), adotta le medesime misure cautelative di cui al comma 5 e ne informa immediatamente il comitato etico interessato ed il Ministero della salute che provvedera' ad informare la Commissione europea e le autorita' competenti degli altri Stati membri.

### Art. 13.

#### Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione

1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonche' la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute. Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini

dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.

2. Il titolare dell'autorizzazione di cui al comma 1 deve disporre in maniera permanente e continua di un direttore tecnico, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel comma 3, che possieda i requisiti di cui all'articolo 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

3. Il direttore tecnico di cui al comma 2, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, vigila affinché:

a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in Italia, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria, in conformità al fascicolo di specifica del prodotto e secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;

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 stabilite dalla normativa comunitaria, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;

c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di confronto proveniente da Paesi terzi e dotato di autorizzazione all'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, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, comma 2.

4. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle norme di buona fabbricazione europee (GMP). Nei casi di importazione da uno Stato dell'Unione europea, i medicinali sottoposti a sperimentazione non devono essere ulteriormente controllati quando gli stessi sono corredati dai certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata ai sensi della direttiva 75/319, nel rispetto delle disposizioni di cui alle lettere a), b) o c). In tutti i casi, il direttore tecnico deve attestare in un registro che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro deve essere aggiornato contestualmente alla effettuazione delle operazioni, e deve restare a disposizione del personale ispettivo che svolge gli accertamenti di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per un periodo di 5 anni.

5. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti i documenti inerenti l'autorizzazione della sperimentazione da allegare alla documentazione per l'importazione del farmaco in sperimentazione.

Note all'art. 13:

- L'art. 7, del citato decreto legislativo n. 178 del 1991, così recita:

"Art. 7 (Accertamenti sulla produzione di medicinali).

- 1. Il Ministero della sanità può:

a) procedere, in qualsiasi momento, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali;

b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;

c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.

2. Le ispezioni agli stabilimenti di produzione ed ai laboratori di controllo dei medicinali sono rinnovate almeno ogni tre anni.

3. A conclusione di ogni ispezione, è redatta una relazione sull'osservanza, da parte del fabbricante, dei principi e delle linee guida delle norme di buona fabbricazione dei medicinali fissati dalla normativa comunitaria o, in mancanza, dall'Organizzazione mondiale della sanità. Il contenuto della relazione è comunicato al fabbricante e a ogni competente autorità di altro Stato membro della Comunità economica europea che ne faccia richiesta motivata.

3-bis. Ai fini degli accertamenti di cui al presente articolo il Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, può avvalersi del personale dell'Istituto superiore di sanità, dell'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza sul lavoro, nonché delle unità sanitarie locali, secondo le professionalità occorrenti.

4. Le spese occorrenti per le attività ispettive alle officine farmaceutiche, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico delle aziende titolari degli stabilimenti medesimi.

5. Al personale che svolge gli accertamenti di cui al presente articolo è dovuto un compenso, comprensivo dell'indennità di missione, da stabilirsi con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del tesoro, da emanarsi entro e non oltre sessanta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

6. Nell'apposito capitolo del bilancio di previsione del Ministero della sanità, relativo alle spese per ispezione alle officine farmaceutiche, è ogni anno assegnata una somma non minore dell'importo dei proventi dell'anno precedente derivanti dall'applicazione dei commi 4 e 5.

7. Le facoltà previste dal comma 1 possono essere esercitate anche nelle fasi di ricerca e di sviluppo dei medicinali, nonché nei riguardi dei locali di vendita

all'ingrosso o al minuto dei medicinali stessi.".

- La direttiva 75/319 e' pubblicata in GUCE n. L 147 del 9 giugno 1975.

#### Art. 14.

##### Etichettatura

1. I contenuti delle indicazioni, da riportare almeno in lingua italiana, sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario, sono stabiliti nelle norme di buona pratica di fabbricazione nell'allegato relativo alla produzione di medicinali da sottoporre a sperimentazione clinica.

#### Art. 15.

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, il Ministero della salute, nell'ambito delle risorse umane esistenti presso l'amministrazione designa ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il centro o i centri in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale sperimentale, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali del promotore della sperimentazione, nonche' le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attivita' connessa alle sperimentazioni. Le ispezioni sono effettuate dal Ministero della salute, che informa l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA); esse sono svolte a nome della Comunita', le ispezioni e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Gli ispettori devono seguire specifico iter formativo senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato.

2. L'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) coordina le ispezioni che ricadono nell'ambito delle competenze ad essa attribuite dal regolamento (CEE) n. 2309/93; al riguardo uno Stato membro puo' chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

3. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione; i contenuti della relazione devono essere comunicati al promotore della sperimentazione e alle strutture interessate salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa puo' essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del Comitato etico e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), su richiesta motivata. A seguito della relazione il competente ufficio del Ministero della salute dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione conforme alle norme di buona pratica clinica.

4. La Commissione puo', su richiesta dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), 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.

5. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunita' 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 centro di sperimentazione e/o della sede del promotore della sperimentazione e/o del fabbricante stabiliti in un Paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunita' adeguatamente qualificati.

6. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, vengono definite linee-guida sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, nonche' linee-guida sull'archiviazione, sull'idoneita' degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformita' delle sperimentazioni alle disposizioni del presente decreto legislativo.

7. Il decreto di cui al comma 6 viene aggiornato e tiene conto delle revisioni adottate dalla Commissione europea.

8. Gli ispettorati di Paesi terzi, qualora intendano effettuare le ispezioni di cui al presente articolo, presso i luoghi di cui al comma 1, devono, di volta in volta, preventivamente notificarlo all'Ispettorato di cui al comma 14, almeno un mese prima della data prevista di ispezione; a tale fine, il promotore della sperimentazione clinica che riceve l'ispezione e' tenuto a comunicare tale procedura ai relativi ispettorati.

9. Le spese occorrenti per le attivita' ispettive su sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte all'estero i cui risultati sono presentati per l'autorizzazione al commercio in Italia sono a carico dell'azienda richiedente l'autorizzazione.

10. Le spese occorrenti per le attivita' ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione puo' affidare, come previsto dalle norme di buona pratica clinica una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica condotta a fini industriali, sono a carico di dette organizzazioni.

11. Al personale che svolge le ispezioni di cui ai commi 1, 2, 4, 5, 9 e 10 si applica quanto previsto dal comma 5 dell'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, anche tramite specifiche differenziate previsioni nei periodici aggiornamenti del relativo decreto ministeriale; le relative spese sono a carico delle aziende farmaceutiche e delle organizzazioni di cui al comma 10.

12. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono determinate, ai sensi dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, le tariffe relative ai commi 9, 10 e 11; i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unita' previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze e' autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonche' assoggettate

allo stesso regime di cui al comma 12 dell'articolo 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407, relative alle ispezioni di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono destinate alla copertura delle spese per le ispezioni concernenti il controllo delle sperimentazioni il cui promotore sia ente o struttura pubblica o senza fini di lucro oppure associazione scientifica senza fini di lucro, nonche' alla copertura, non diversamente prevista dal presente articolo, di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

14. Le attivita' inerenti le ispezioni sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente articolo, sono svolte dalla competente Direzione generale, che a tale fine sara' potenziata nell'ambito delle risorse umane e strumentali esistenti del Ministero della salute, anche per lo svolgimento delle seguenti funzioni:

a) partecipazione alle attivita' comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA), nonche' collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalita' del presente articolo, nonche' al fine del mutuo riconoscimento delle ispezioni in ambito europeo ed extraeuropeo;

b) promozione e realizzazione di iniziative per l'informazione del personale suscettibile di verifiche ispettive comunitarie.

15. Il personale appartenente a strutture private che intende usufruire delle attivita' di cui al comma 14, lettera b), dovra' versare una tariffa da stabilirsi con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, ai sensi dell'articolo 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le entrate derivanti dalle predette tariffe sono destinate alla copertura delle spese di cui al comma 14, lettera b); i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unita' previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze e' autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

Note all'art. 15:

- Per il regolamento (CEE) n. 2309/93 vedi note all'art. 9.

- L'art. 5, della legge 29 dicembre 1990, n. 407 (Disposizioni diverse per l'attuazione della manovra di finanza pubblica 1991-1993), cosi' recita:

«Art. 5 (Norme relative al settore sanitario). - 1. Dal 1° febbraio 1991 decadono i provvedimenti disposti in applicazione degli istituti normativi ed economici di cui agli articoli 15, 17, 18, da 66 a 73, 80, 81, 82 e da 101 a 108 del decreto del Presidente della Repubblica 20 maggio 1987, n. 270; dalla stessa data si applicano, anche nelle more della pubblicazione del decreto del Presidente della Repubblica di recepimento, i corrispondenti istituti previsti dal nuovo accordo di lavoro. Le regioni e le province autonome provvedono ad applicare gli istituti stessi limitatamente a situazioni di inderogabili esigenze operative. Il Ministero della sanita', sentita la

Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, al cui parere puo' non conformarsi solo con atto motivato, ridetermina gli standard di personale del Servizio sanitario nazionale, avuto riguardo alle previsioni del nuovo accordo di lavoro in ordine agli incrementi del debito orario individuale, all'impiego di nuove figure professionali e alla necessita' di graduare l'attuazione del decreto in rapporto alle disponibilita' finanziarie.

2. La spesa per acquisti di beni e servizi nell'anno 1991 non puo' superare dell'11 per cento la spesa effettiva di competenza dell'anno 1989. A decorrere dalla data di entrata in vigore della presente legge, le banche tesoriere delle unita' sanitarie locali, trascorso il tempo di latenza previsto dai contratti di fornitura o dalle convenzioni, sono autorizzate a pagare i debiti certi, liquidi ed esigibili derivanti da formale impegno assunto sui capitoli di bilancio di previsione ed entro la concorrenza dello stanziamento dei capitoli stessi. Con decreto del Ministro della sanita', di concerto con il Ministro del tesoro, sono definite le procedure amministrative conseguenti.

3. A decorrere dal 1° gennaio 1991 e' abrogata la lettera a) del comma 1 dell'art. 3, decreto-legge 25 novembre 1989, n. 382, convertito, con modificazioni, dalla legge 25 gennaio 1990, n. 8. Dalla medesima data perdono di efficacia le relative attestazioni di esenzione rilasciate dai comuni. Il Ministro della sanita', anche in deroga a precedenti disposizioni legislative, sentite le Commissioni parlamentari competenti per materia, ridetermina, trascorsi trenta giorni dalla richiesta di parere, le forme morbose in riferimento alle patologie croniche ed acute, che incidono gravemente sull'autosufficienza e la qualita' della vita, e le modalita' per il riconoscimento, che danno diritto alla esenzione dal pagamento delle quote di partecipazione alla spesa sanitaria. Le esenzioni riconosciute ai sensi del presente comma operano limitatamente alle prestazioni correlate alle specifiche patologie. Sono esenti da ticket tutte le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio e le prestazioni specialistiche in corso di gravidanza fruite presso le strutture sanitarie pubbliche, convenzionate o accreditate dal Servizio sanitario nazionale, secondo il protocollo diagnostico predisposto nel decreto del Ministro della sanita' 14 aprile 1984, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 118 del 30 aprile 1984.

4. Il limite massimo di partecipazione per ogni ricetta farmaceutica e' elevato a lire 40.000. La quota fissa per ricetta e' determinata in lire 1.500 per ogni singolo pezzo ad eccezione dei farmaci di cui all'art. 10, comma 2, del decreto-legge 12 settembre 1983, n. 463, convertito, con

modificazioni, dalla legge 11 novembre 1983, n. 638. Per i prodotti a base di antibiotici in confezione monodose e per i prodotti in fleboclisi in confezione monodose, la quota fissa per ricetta e' determinata in lire 1.000 per ogni pezzo. Tale quota e' dovuta da tutti i cittadini, esclusi i pensionati esenti dalla partecipazione alla spesa sanitaria per motivi di reddito. I limiti massimi di partecipazione alla spesa sanitaria per le prestazioni di diagnostica strumentale e di laboratorio sono elevati a lire 40.000 per prescrizioni contemporanee della stessa branca specialistica ed a lire 80.000 per prescrizioni contemporanee di piu' branche specialistiche.

5. Il Comitato interministeriale prezzi e' autorizzato a provvedere alla revisione generale dei prezzi dei farmaci a basso costo fino a lire 15.000, di comprovata efficacia terapeutica.

6. La accertata prescrizione a carico di un soggetto esente di una prestazione destinata ad un assistito non esente comporta l'obbligo di segnalazione all'autorita' giudiziaria. Fatti comunque salvi i provvedimenti di natura penale in applicazione dell'art. 640 del codice penale, tale circostanza comporta per l'assistito la decadenza dall'esenzione e per il medico la sospensione del rapporto convenzionale per un periodo non inferiore a sei mesi. La sanzione e' comminata a norma dell'art. 38 dell'accordo reso esecutivo con decreto del Presidente della Repubblica 8 giugno 1987, n. 289, previa contestazione degli addebiti e audizione del medico interessato e comunque entro trenta giorni dalla notifica della contestazione.

7. Il Ministro della sanita' procede, con proprio decreto, alla revisione del decreto 30 aprile 1990, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 125 del 31 maggio 1990, di approvazione del nomenclatore tariffario delle protesi, rideterminando la tipologia di quelle concedibili, le condizioni e il tempo minimo di rinnovo. Dalla data di emanazione del predetto decreto, e' vietata l'erogazione di prestazioni protesiche diverse da quelle contemplate nel nomenclatore tariffario con oneri a carico del fondo sanitario nazionale. Dalla data di entrata in vigore della presente legge e' soppressa a carico del fondo sanitario nazionale ogni forma di assistenza economica che non sia espressamente prevista da leggi dello Stato.

8. Con proprio decreto il Ministro della sanita', sentito il Consiglio superiore di sanita', procede alla revisione del nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale, avuto riguardo alla necessita' di individuare le prestazioni tecnologicamente superate nonche' quelle il cui costo tariffario risulta eccedente l'onere economico della prestazione stessa e determinando, in luogo delle prestazioni genericamente formulate, le singole prestazioni

erogabili. Il mancato ritiro del referto entro trenta giorni dall'effettuazione della prestazione specialistica comporta l'addebito all'assistito dell'intero costo della prestazione fruita.

9. Il Ministro della sanita', sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, determina lo schema tipo di convenzione per le istituzioni sanitarie di cui all'art. 44 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, che deve ispirarsi al principio del rapporto tra entita' variabile delle tariffe e quantita' annuale delle prestazioni effettuate. Per quanto concerne tutte le convenzioni, il numero massimo di prestazioni riconoscibili ai fini del pagamento va predeterminato con riferimento alle dotazioni di personale e di attrezzature possedute e documentate. Dal 1991, nei rapporti con le case di cura, viene introdotto, a partire dalle patologie acute piu' ricorrenti, il criterio di pagamento dei ricoveri a giornate di degenza predeterminate.

10. All'interno di tutti gli ospedali e delle strutture ambulatoriali a gestione diretta e convenzionata obbligatoriamente sono riservati spazi adeguati per l'esercizio della libera professione intramuraria e posti letto per la istituzione di camere a pagamento.

11. Limitatamente all'esercizio finanziario 1991 le somme di cui alle lettere b), c) ed e) del primo comma dell'art. 69, legge 23 dicembre 1978, n. 833, sono trattenute dalle unita' sanitarie locali, dalle regioni e dalle province autonome per essere totalmente utilizzate ad integrazione del finanziamento di parte corrente.

12. Con decreto del Ministro della sanita', da emanarsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono fissati le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanita', all'Istituto superiore di sanita' e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilita' di soggetti interessati, tenendo conto del costo reale dei servizi resi e del valore economico delle operazioni di riferimento; le relative entrate sono utilizzate per le attivita' di controllo, di programmazione, di informazione e di educazione sanitaria del Ministero della sanita' e degli Istituti superiori predetti.

13. A decorrere dal 1° gennaio 1991 la misura del contributo previsto dall'art. 31, comma 14, legge 28 febbraio 1986, n. 41, e' elevata al 4,20 per cento. Dal periodo di paga in corso al 1° gennaio 1991, l'aliquota dello 0,20 per cento a carico del lavoratore, prevista dall'art. 31, comma 15, della legge 28 febbraio 1986, n. 41, e' elevata allo 0,40 per cento. Dalla stessa data sui trattamenti pensionistici di importo annuo lordo superiore a 18 milioni di lire si applica a carico dei pensionati,

sull'intero trattamento percepito, il contributo per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale nelle stesse misure previste a carico dei lavoratori dipendenti.

14. A decorrere dal 1° gennaio 1991, nei confronti degli artigiani, degli esercenti attività commerciali e loro rispettivi familiari coadiutori, e dei liberi professionisti, si intende applicabile ai fini della determinazione del contributo dovuto per le prestazioni del Servizio sanitario nazionale, il medesimo limite di reddito di cui all'art. 1, comma 3, della legge 2 agosto 1990, n. 233. Per i coltivatori diretti, mezzadri e coloni e rispettivi concedenti e per ciascun componente attivo dei rispettivi nuclei familiari si applica quello determinato ai sensi dell'art. 7 della medesima legge n. 233 del 1990.».

- Per il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e l'art. 7, vedi note all'articolo 3.

#### Art. 16.

##### Notifica di eventi avversi

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente al promotore della sperimentazione, qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata seguono dettagliate relazioni scritte.

2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa critici ai fini della valutazione della sicurezza sono notificati dallo sperimentatore al promotore della sperimentazione in conformità alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo.

3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne dà comunicazione al promotore della sperimentazione ed al Comitato etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

4. Il promotore della sperimentazione deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore. Tale registrazione è presentata, su richiesta, al Ministero della salute.

5. In ogni comunicazione di cui al presente articolo ed agli articoli 17 e 18 il paziente è sempre identificato da un codice univoco.

#### Art. 17.

##### Notifica delle reazioni avverse serie

1. Il promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospette reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, vengano registrate e notificate al più presto al Ministero della salute, nonché al/i Comitato/i etico/i interessato/i, e comunque entro sette giorni di calendario da quando il promotore della sperimentazione è venuto a conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

2. Tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese sono notificate al Ministero della salute e al/i Comitato/i etico/i interessato/i, al piu' presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne e' venuto a conoscenza per la prima volta.

3. Lo sperimentatore comunica immediatamente al promotore della sperimentazione le reazioni di cui al presente articolo.

4. Il promotore della sperimentazione registra tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza.

5. Il promotore della sperimentazione informa anche gli altri sperimentatori.

6. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, come indicato dal decreto di cui all'articolo 18, il promotore della sperimentazione fornisce al Ministero della salute e ai Comitati etici coinvolti un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

7. Il Ministero della salute provvede a che tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di cui e' venuto a conoscenza vengano immediatamente inserite in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, comma 1, hanno accesso esclusivamente le Autorita' competenti degli Stati membri, l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) e la Commissione.

#### Art. 18.

##### Indicazioni relative alle relazioni

1. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, sono stabilite le modalita' di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonche' sulle modalita' di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

#### Art. 19.

##### Obbligo di trasmissione di informazioni

1. Il promotore della sperimentazione e' tenuto a trasmettere tempestivamente le informazioni richieste dalle Autorita' competenti di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), e dai Comitati etici, inerenti la sperimentazione clinica.

#### Art. 20.

##### Disposizioni a carattere generale

1. Il promotore della sperimentazione, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunita'.

2. I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dal promotore della sperimentazione; nessun costo aggiuntivo, per la conduzione e la gestione delle sperimentazioni di cui al presente decreto deve gravare sulla finanza pubblica.

3. Con decreto del Ministro della salute sono stabiliti requisiti

minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione puo' affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilita' del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa.

4. Con decreto del Ministro della salute possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni dell'Unione europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

#### Art. 21.

##### Norme transitorie

1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto e' abrogato l'atto amministrativo che dispone l'esenzione di un medicinale dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione di cui al decreto del Ministro della sanita' in data 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998.

Nota all'art. 21:

- Il decreto del Ministro della sanita' in data 18 marzo 1998, reca: «Modalita' per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche».

#### Art. 22.

##### Apparato sanzionatorio

1. Chiunque viola il divieto di cui all'articolo 1, comma 5, primo periodo, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 150.000.

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 3, comma 1, lettere a), b), c), d) ed f), e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

3. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 4, comma 1, lettere a), d) e g), e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

4. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 5, commi 1, lettere a) e g), e 2, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

5. Il promotore della sperimentazione che inizia la sperimentazione clinica senza aver ottenuto il parere favorevole del Comitato etico competente o in presenza di obiezioni motivate da parte delle Autorita' competenti e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

6. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 9, commi 5 e 6, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

7. Chiunque effettua sperimentazioni cliniche in strutture diverse da quelle indicate dall'articolo 9, comma 12, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.

8. Chiunque prosegue una sperimentazione clinica sulla base di emendamenti sostanziali al protocollo non autorizzati e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

9. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

10. Al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attivita' di fabbricazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 13, comma 1, ovvero la prosegue in caso di revoca o sospensione della stessa, si applica la sanzione di cui all'articolo 23 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

11. Il direttore tecnico, responsabile dell'adempimento degli obblighi indicati dall'articolo 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4, che ometta di adempiere agli obblighi di vigilanza e di attestazione ivi previsti e' sottoposto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 10.000 a euro 30.000.

12. Il promotore della sperimentazione che non provveda, in tutto o in parte, a registrare gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore ai sensi dell'articolo 16, comma 4, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

13. Il promotore della sperimentazione che viola la disposizione di cui all'articolo 17, commi 1, 2 e 4, e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.

Nota all'art. 22:

- L'art. 23, del citato decreto legislativo n. 178 del 1991, cosi' recita:

"Art. 23 (Sanzioni penali). - 1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attivita' di fabbricazione di specialita' senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 2, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, e' punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da lire diecimilioni a lire centomilioni. Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attivita' autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza del direttore tecnico o l'accertata inefficienza delle attrezzature essenziali per la produzione e il controllo delle specialita' medicinali.

2. Le pene di cui al comma 1 si applicano altresì a chi importa medicinali senza munirsi dell'autorizzazione prevista dal comma 1 dell'art. 6 o non effettua o non fa effettuare i controlli di qualita' di cui al comma 2 dello stesso articolo.

3. Chiunque mette in commercio specialita' medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata ovvero sia stata sospesa o revocata, o specialita' medicinali aventi una composizione

dichiarata diversa da quella autorizzata, e' punito con l'arresto sino a un anno e con l'ammenda da lire duemilioni a lire diecimilioni. Le pene sono ridotte della meta' quando la difformita' della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.

4. Il farmacista che abbia messo in vendita o che detenga per vendere specialita' medicinali per le quali l'autorizzazione di cui all'art. 8 non sia stata rilasciata o confermata, o specialita' medicinali aventi una composizione dichiarata diversa da quella autorizzata, e' punito con l'ammenda da lire ottocentomila a lire duemilionequattrocentomila e con la sospensione dall'esercizio professionale fino ad un mese. In caso di recidiva specifica, la pena e' dell'arresto da due a otto mesi, dell'ammenda da lire unmilioneaseicentomila a lire quattromilioni e della sospensione dall'esercizio professionale per un periodo da due a sei mesi. Le pene sono ridotte della meta' quando la difformita' della composizione dichiarata rispetto a quella autorizzata riguardi esclusivamente gli eccipienti e non abbia rilevanza tossicologica.

5. Le pene di cui ai commi 3, primo periodo, e 4, primo e secondo periodo, si applicano altresì in caso di violazione dei provvedimenti adottati dal Ministero della sanita' ai sensi del comma 5 dell'art. 14.".

#### Art. 23.

##### Entrata in vigore

Il presente decreto entra in vigore il 1° gennaio 2004.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sara' inserito Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. E' fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addi' 24 giugno 2003

CIAMPI

Berlusconi, Presidente del Consiglio  
dei Ministri

Buttiglione, Ministro per le politiche  
comunitarie

Sirchia, Ministro della salute

Frattoni, Ministro degli affari esteri

Castelli, Ministro della giustizia

Tremonti, Ministro dell'economia e  
delle finanze

La Loggia, Ministro per gli affari  
regionali

Visto, il Guardasigilli: Castelli

