

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"

pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 - Supplemento Ordinario n. 130

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 Comunità 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 qualità 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 credibilità 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 biodisponibilità 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 indennità per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

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

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 più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più 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 più 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 più di un centro e che pertanto viene eseguita da più 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 già 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, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità 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 è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è 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 è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può 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 responsabilità 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'idoneità 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 autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti.

L'ispezione può 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 Autorità;

o) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un sperimentazione clinica cui è 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 invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) «reazione avversa inattesa»: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è 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) «Autorità 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 sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.

Art. 3.

Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La sperimentazione clinica può 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 può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
- b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità 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 è in grado di scrivere, può 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'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità 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 attività 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 è 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.

Art. 4.

Sperimentazione clinica sui minori

1. In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente decreto, la sperimentazione clinica sui minori può 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 volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è 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 è 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 società.

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'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;
- b) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità 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 indennità 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 società;

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 incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità 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'idoneità 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, nonché 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'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

l) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrisponderci a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e

il centro sperimentale;

m) le modalità 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'autorità 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, può una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore della sperimentazione; in questo caso il termine previsto al comma 3 è sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.

5. Non è 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, nonché tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali è ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine è 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 l), 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'autorità competente, fermo restando che l'entrata in vigore di detto contratto è 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.

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 è 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 può 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 può 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 Autorità 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.

Modalità 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 è 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 è ammessa proroga del termine di cui sopra, fatte salve le sperimentazioni che utilizzino i medicinali elencati al comma 6, per i quali è ammessa una proroga massima di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine di novanta giorni è 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, la 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.

Art. 10.

Condizione di una sperimentazione clinica

1. La conduzione di una sperimentazione clinica può essere modificata con le seguenti modalità:

- a) anche a sperimentazione iniziata, o solo corredata di parere favorevole del comitato etico, il promotore della sperimentazione può apportare emendamenti al protocollo. Il promotore della sperimentazione comunica alle autorità 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 può procedere alla sperimentazione sulla base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si esprime favorevolmente sulla proposta di modifica e le autorità competenti non hanno sollevato obiezioni motivate verso emendamenti sostanziali, il promotore della sperimentazione può 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 autorità 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 autorità competenti, nonché ai comitati etici interessati, la conclusione della sperimentazione con le modalità 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 è ridotto a quindici giorni e il promotore della sperimentazione è 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 comunità scientifica, fatti salvi i diritti di brevettabilità ed integrità intellettuale.

Art. 11.

Scambio di informazioni

1. I comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'autorità 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 già inserite nella banca dati europea, ottenendola dall'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione. Il Ministero della salute inserisce nella banca dati europea l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alle norme di buona pratica clinica.

3. Il modello, i dati e le relative modalità di inserimento degli stessi nella banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché 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 già 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, è 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 attività 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.

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, può 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 autorità 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 modalità di cui al comma 1, l'autorità competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 1, può sospendere o vietare la sperimentazione clinica a livello locale, previa consultazione con le autorità degli altri centri partecipanti allo studio.
4. Nei casi di cui al comma 3, le autorità 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 più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. Il Ministero della salute informa immediatamente il comitato etico interessato, le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione europea di tale piano d'azione.
6. Per i motivi di cui al comma 5, l'autorità 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 provvederà ad informare la Commissione europea e le autorità 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, nonché 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 posseda 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.

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, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività 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 Comunità, 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 può 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 può 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 può, 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 Comunità e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un 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 Comunità 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, nonché linee-guida sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformità 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 attività 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 attività ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può 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 unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze e' autorizzato ad apporare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonché 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, nonché alla copertura, non diversamente prevista dal presente articolo, di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

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

a) partecipazione alle attività comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalità del presente articolo, nonché 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 attività di cui al comma 14, lettera b), dovrà 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 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.

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 più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne è 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 Autorità 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 modalità di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità 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 Autorità 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 Comunità.

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 può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità 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 sanità in data 18 marzo 1998, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998.

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 Autorità 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'attività 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.

Art. 23.

Entrata in vigore

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"

pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 - Supplemento Ordinario n. 130

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 Comunità 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 qualità 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 credibilità 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 biodisponibilità 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 indennità per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

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

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 più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più 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 più 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 più di un centro e che pertanto viene eseguita da più 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 già 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, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità 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 è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è 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 è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può 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 responsabilità 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'idoneità 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 autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti.

L'ispezione può 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 Autorità;

o) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un sperimentazione clinica cui è 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 invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) «reazione avversa inattesa»: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è 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) «Autorità 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 sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.

Art. 3.

Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La sperimentazione clinica può 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 può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
- b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità 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 è in grado di scrivere, può 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'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità 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 attività 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 è 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.

Art. 4.

Sperimentazione clinica sui minori

1. In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente decreto, la sperimentazione clinica sui minori può 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 volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è 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 è 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 società.

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'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;
- b) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità 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 indennità 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 società;

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 incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità 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'idoneità 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, nonché 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'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

l) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrisponderci a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e

il centro sperimentale;

m) le modalità 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'autorità 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, può una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore della sperimentazione; in questo caso il termine previsto al comma 3 è sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.

5. Non è 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, nonché tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali è ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine è 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 l), 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'autorità competente, fermo restando che l'entrata in vigore di detto contratto è 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.

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 è 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 può 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 può 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 Autorità 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.

Modalità 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 è 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 è ammessa proroga del termine di cui sopra, fatte salve le sperimentazioni che utilizzino i medicinali elencati al comma 6, per i quali è ammessa una proroga massima di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine di novanta giorni è 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, la 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.

Art. 10.

Condizione di una sperimentazione clinica

1. La conduzione di una sperimentazione clinica può essere modificata con le seguenti modalità:

- a) anche a sperimentazione iniziata, o solo corredata di parere favorevole del comitato etico, il promotore della sperimentazione può apportare emendamenti al protocollo. Il promotore della sperimentazione comunica alle autorità 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 può procedere alla sperimentazione sulla base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si esprime favorevolmente sulla proposta di modifica e le autorità competenti non hanno sollevato obiezioni motivate verso emendamenti sostanziali, il promotore della sperimentazione può 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 autorità 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 autorità competenti, nonché ai comitati etici interessati, la conclusione della sperimentazione con le modalità 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 è ridotto a quindici giorni e il promotore della sperimentazione è 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 comunità scientifica, fatti salvi i diritti di brevettabilità ed integrità intellettuale.

Art. 11.

Scambio di informazioni

1. I comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'autorità 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 già inserite nella banca dati europea, ottenendola dall'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione. Il Ministero della salute inserisce nella banca dati europea l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alle norme di buona pratica clinica.

3. Il modello, i dati e le relative modalità di inserimento degli stessi nella banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché 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 già 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, è 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 attività 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.

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, può 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 autorità 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 modalità di cui al comma 1, l'autorità competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 1, può sospendere o vietare la sperimentazione clinica a livello locale, previa consultazione con le autorità degli altri centri partecipanti allo studio.
4. Nei casi di cui al comma 3, le autorità 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 più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. Il Ministero della salute informa immediatamente il comitato etico interessato, le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione europea di tale piano d'azione.
6. Per i motivi di cui al comma 5, l'autorità 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 provvederà ad informare la Commissione europea e le autorità 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, nonché 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 posseda 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.

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, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività 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 Comunità, 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 può 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 può 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 può, 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 Comunità e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un 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 Comunità 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, nonché linee-guida sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformità 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 attività 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 attività ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può 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 unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze e' autorizzato ad apporare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonché 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, nonché alla copertura, non diversamente prevista dal presente articolo, di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

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

a) partecipazione alle attività comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalità del presente articolo, nonché 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 attività di cui al comma 14, lettera b), dovrà 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 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.

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 più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne è 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 Autorità 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 modalità di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità 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 Autorità 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 Comunità.

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 può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità 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 sanità in data 18 marzo 1998, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998.

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 Autorità 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'attività 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.

Art. 23.

Entrata in vigore

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