

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XIV LEGISLATURA —————

N. 111

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa del senatore TOMASSINI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 6 GIUGNO 2001

—————

Norme in materia di sperimentazione di specialità medicinali

—————

ONOREVOLI SENATORI. - I decreti del Ministro della sanità del 28 luglio 1977 e del 25 agosto 1977, pubblicati, rispettivamente, nella *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977 e n. 238 del 1° settembre 1977, definirono il regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Dopo ben 15 anni è stato emanato il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1992, con il quale è stata recepita la direttiva 91/507/CEE della Commissione, del 19 luglio 1991, in materia di sperimentazione clinica.

Con tale normativa sono state introdotte in Italia anche le norme di buona pratica clinica per gli studi clinici sui farmaci, regole precise da seguire per tutti coloro che effettuano sperimentazioni cliniche, al fine di confermare la correttezza nella conduzione degli studi clinici volti a dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci.

Pertanto, onorevoli senatori, tale decreto è stato ed è la dimostrazione di quanto sia importante la tutela della salute dei cittadini, anche nel caso particolare di coloro che partecipano come soggetti attivi ed informati alla ricerca in campo farmacologico.

Ma per condurle correttamente, queste sperimentazioni cliniche, ovviamente bisogna prima dar loro inizio.

E proprio qui, nella prima delicata fase autorizzativa per l'avvio degli studi clinici, si trova il nodo che stringe e rischia di strozzare la ricerca clinica in Italia.

L'eccessiva burocratizzazione dell'*iter* che devono percorrere le richieste per avviare le

sperimentazioni cliniche, il numero esagerato di autorizzazioni necessarie e la funzionalità non ancora a regime di alcune delle istituzioni preposte al loro rilascio (ad esempio i comitati etici) comportano una lentezza nelle approvazioni che si può non a torto assimilare ad una vera e propria paralisi.

E questa paralisi chi penalizza?

Forse le aziende farmaceutiche che sponsorizzano gli studi clinici? Certamente sì.

E forse gli sperimentatori italiani, che si ritrovano ultimi, rispetto ai colleghi degli altri paesi europei con procedure più snelle e razionali, a poter impiegare farmaci innovativi? Ancora la risposta è affermativa.

Sperimentare nuovi farmaci significa infatti usufruire di preziosi strumenti terapeutici quanto prima possibile, mettendo a disposizione dei cittadini, soprattutto quelli più bisognosi, terapie più efficaci e mirate.

Ciò significa anche recuperare efficienza, non rimanere più indietro a causa di inutili pastoie burocratiche che costringono le aziende farmaceutiche nazionali ad andare a sperimentare i loro farmaci all'estero e allontanano dai centri di ricerca italiani, pur universalmente riconosciuti validi e di ottimo livello, le aziende farmaceutiche multinazionali.

I cittadini italiani, che proprio di questi tempi sono chiamati a fare degli ulteriori sacrifici per entrare a testa alta in Europa, hanno il diritto di entrarvi in tutti i sensi, usufruendo perciò dei farmaci innovativi così come avviene nei paesi tecnologicamente più avanzati cui l'Italia ritiene di appartenere.

I cittadini italiani hanno diritto di avere le stesse opportunità dei cittadini degli altri

paesi europei e di ricevere, in tempi ragionevoli, le risposte terapeutiche innovative in grado di curarli e di aiutarli nel salvaguardare la propria salute, ed è nostro dovere, onorevoli senatori, dovere morale, di legiferare in modo tale da garantire questo diritto.

È necessario pertanto un cambiamento radicale, attraverso nuove ipotesi operative che prevedano lo snellimento delle procedure autorizzative delle sperimentazioni cliniche.

È questo l'obiettivo del disegno di legge che mi onoro di presentare.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

1. La sperimentazione clinica comprende un insieme di studi sistematici sull'uomo, sia paziente sia volontario sano, al fine di scoprire o verificare gli effetti o di identificare le reazioni avverse al prodotto o ai prodotti in esame, e di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

2. La sperimentazione clinica è preceduta da studi preclinici volti a valutare la composizione e l'innocuità di un nuovo prodotto.

3. La sperimentazione clinica è suddivisa in fasi successive dalla I alla IV, così come definite nell'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità del 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997, in materia di linee guida per la buona pratica clinica.

4. L'autorizzazione agli studi clinici di fase I è di competenza dell'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. La valutazione e l'autorizzazione relative agli studi clinici di fase II, III e IV sono di competenza del Ministero della salute-Dipartimento alla tutela della salute umana, della sanità pubblica veterinaria e dei rapporti internazionali, di seguito denominato «Dipartimento», ai sensi dell'articolo 3 del regolamento recante norme di organizzazione del Ministero della sanità di cui al decreto del Presidente della Repubblica 7 dicembre 2000, n. 435.

5. La sperimentazione clinica di un medicinale già in commercio di cui si intendono

utilizzare indicazioni, posologie, vie di somministrazione o forme farmaceutiche diverse da quelle autorizzate e riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, è autorizzata con le modalità previste per gli studi di fase II o III.

Art. 2.

1. I medicinali per cui viene richiesto l'impiego nella sperimentazione clinica possono essere di nuova istituzione o di non nuova istituzione. Sono medicinali di nuova istituzione quelli proposti per la prima volta per l'impiego nell'uomo in studi di fase I, avendo superato le fasi della sperimentazione preclinica.

Art. 3.

1. L'autorizzazione all'avvio degli studi clinici di fase I per i medicinali di nuova istituzione è rilasciata dal direttore dell'Istituto superiore di sanità.

2. La domanda riguardante gli accertamenti della composizione e della innocuità di un medicinale considerato dai richiedenti di nuova istituzione deve essere inviata contemporaneamente all'Istituto superiore di sanità ed al Ministero della salute-Dipartimento.

3. Con decreto del Ministro della salute, da emanare entro e non oltre un mese dalla data di entrata in vigore della presente legge, è stabilita la documentazione da allegare alla domanda di cui al comma 2.

4. L'Istituto superiore di sanità comunica ai richiedenti la data di avvenuta acquisizione della documentazione e dei supplementi eventualmente richiesti ed il numero di protocollo attribuito alla pratica.

Art. 4.

1. L'autorizzazione per la conduzione di studi clinici di fasi successive alla fase I è rilasciata dal direttore del Dipartimento del Ministero della salute.

2. La domanda di autorizzazione per gli studi clinici di cui al comma 1 deve essere indirizzata al Ministero della salute-Dipartimento.

3. Con il medesimo decreto del Ministro della salute di cui all'articolo 3, comma 3, è stabilita la documentazione da allegare alla domanda di cui al comma 2 del presente articolo.

4. Il Dipartimento comunica ai richiedenti la data di avvenuta acquisizione della documentazione e dei supplementi eventualmente richiesti ed il numero di protocollo attribuito alla pratica.

Art. 5.

1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione presentata, formula il parere sulla composizione ed innocuità dei medicinali di nuova istituzione, ai fini del rilascio dell'autorizzazione prevista dall'articolo 3, comma 1.

2. Per accertamento della composizione si intende:

a) la valutazione della documentazione di tecnica farmaceutica e dei metodi di analisi proposti per i principi attivi per sè stessi e nella forma farmaceutica e, ove rilevante, per gli eccipienti;

b) la verifica, ove necessaria, delle caratteristiche chimiche, fisico-chimiche e di purezza dei principi attivi ed eventualmente del prodotto finito.

3. Per accertamento dell'innocuità si intende la valutazione del rapporto fra benefici ipotizzabili in base ai risultati della sperimentazione farmacologica ed alle ipotesi te-

rapeutiche che vengono proposte, e rischi prevedibili in base ai dati farmaco-tossicologici.

4. È facoltà dell'Istituto superiore di sanità di richiedere motivati supplementi di documentazione e audizioni con esperti designati dai richiedenti o di proporre controlli presso le officine di produzione o presso i laboratori dove sono state condotte le indagini farmaco-tossicologiche.

Art. 6.

1. Il direttore dell'Istituto superiore di sanità comunica al Dipartimento ed ai richiedenti l'esito degli accertamenti per l'avvio agli studi clinici di fase I entro sessanta giorni dalla data di avvenuta acquisizione della domanda. In caso di giudizio positivo, rilascia l'autorizzazione.

2. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, deve essere notificato all'interessato entro il termine di cui al comma 1. In tal caso il richiedente può presentare controdeduzioni al provvedimento di diniego. Sulle controdeduzioni presentate, l'Istituto superiore di sanità comunica il proprio parere al richiedente entro trenta giorni.

3. Nel caso in cui l'Istituto superiore di sanità inviti i richiedenti a regolarizzare la domanda o ad integrare la documentazione, il termine di cui ai commi 1 e 2 è sospeso fino a che non sono forniti i dati complementari richiesti.

4. Trascorsi sessanta giorni dalla data di acquisizione della domanda di cui al comma 1, in mancanza di obiezioni motivate da parte dell'Istituto superiore di sanità, l'autorizzazione si intende concessa.

Art. 7.

1. Per l'espletamento degli adempimenti di cui alla presente legge, è istituita presso il Ministero della salute-Dipartimento la Com-

missione per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, di seguito denominata «Commissione». La Commissione è preposta alla valutazione tecnico-scientifica delle domande e delle relative documentazioni inviate al Ministero della salute per richiedere l'autorizzazione degli studi di fasi successive alla fase I.

Art. 8.

1. La Commissione è nominata dal Ministro della salute ed è composta da:

- a) due rappresentanti del Dipartimento;
- b) due rappresentanti dell'Istituto superiore di sanità;
- c) cinque esperti clinici;
- d) due esperti farmacologi clinici;
- e) un esperto biostatistico.

2. L'incarico degli esperti è biennale e può essere rinnovato una sola volta.

3. La Commissione è presieduta dal direttore del Dipartimento. In caso di sua assenza o impedimento, le funzioni di presidente sono svolte dal componente da lui delegato.

4. La Commissione, di norma, si riunisce due volte al mese o su espressa convocazione da parte del presidente. La Commissione:

- a) designa gli esperti esterni che ritiene necessario interpellare al fine dello svolgimento degli accertamenti;
- b) discute le relazioni approntate dagli uffici competenti del Dipartimento ai fini della formulazione della valutazione finale;
- c) può affidare a gruppi di lavoro formati da due o più componenti compiti istruttori o di approfondimento di particolari problematiche prima dell'esame o della decisione collegiale;
- d) decide, se del caso, di convocare per un'audizione i richiedenti.

5. La Commissione redige il proprio regolamento interno.

Art. 9.

1. Il direttore del Dipartimento, sentito il parere della Commissione, rilascia le relative autorizzazioni entro quarantacinque giorni dall'avvenuta acquisizione della domanda.

2. Il direttore del Dipartimento può inviare al richiedente una richiesta per un'audizione o per documentazione aggiuntiva o integrativa entro trenta giorni dall'avvenuta acquisizione della domanda. La richiesta dovrà essere debitamente motivata e circostanziata, al fine di consentire, da parte del richiedente, l'adempimento di quanto richiesto.

3. Trascorsi quarantacinque giorni dalla data di acquisizione della domanda, in mancanza di obiezioni motivate da parte del direttore del Dipartimento l'autorizzazione si intende concessa.

4. Il diniego dell'autorizzazione, in ogni caso motivato, deve essere notificato all'interessato entro il termine di cui al comma 1. In tal caso il richiedente può presentare controdeduzioni al provvedimento di diniego. Sulle controdeduzioni presentate, il direttore del Dipartimento comunica il proprio parere al richiedente entro trenta giorni dalla data di acquisizione delle controdeduzioni.

5. Qualora il Dipartimento, sulla base della documentazione presentata, ritenga di nuova istituzione il medicinale, comunica al richiedente con adeguata motivazione la propria determinazione. È data facoltà al richiedente di inviare al Dipartimento le opportune controdeduzioni o di chiedere un'audizione. Qualora il Dipartimento, entro trenta giorni dall'invio delle controdeduzioni o dall'audizione confermi la propria posizione, i richiedenti, ai sensi dell'articolo 3, possono inviare la documentazione all'Istituto superiore di sanità per gli espletamenti di cui agli articoli 5 e 6.

6. Nel caso in cui il Dipartimento inviti i richiedenti a regolarizzare la domanda o ad integrare la documentazione, il termine di cui al comma 3 è sospeso fino a che non

siano forniti i dati complementari richiesti. Il termine è ugualmente sospeso qualora si ritenga necessaria un'audizione.

Art. 10.

1. L'autorizzazione concessa al richiedente dall'Istituto superiore di sanità o dal Dipartimento, ovvero desunta dal silenzio, ai sensi degli articoli 6, comma 4, e 9, comma 3, ha valore su tutto il territorio nazionale.

Art. 11.

1. Per iniziare la sperimentazione, i richiedenti dovranno ottenere l'approvazione da parte di comitati etici di cui al citato decreto del Ministro della sanità del 27 aprile 1992 nonché, per gli aspetti amministrativi, l'autorizzazione delle istituzioni di cui al comma 1 dell'articolo 13, presso le quali la sperimentazione avrà luogo. La relativa domanda potrà essere presentata alle predette istituzioni anche nelle more del rilascio dell'autorizzazione dell'Istituto superiore di sanità o del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. Le predette autorizzazioni o l'equivalente dimostrazione del silenzio-assenso ai sensi degli articoli 6, comma 4, e 9, comma 3, dovranno comunque essere notificate alle istituzioni di cui all'articolo 13, comma 1, prima di iniziare la sperimentazione.

Art. 12.

1. Con decreto del Ministro della salute, entro e non oltre trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, è emanato un regolamento relativo ai compiti ed alla composizione dei comitati etici.

Art. 13.

1. Le sperimentazioni cliniche possono essere effettuate soltanto:

a) nelle cliniche universitarie e negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;

b) negli ospedali;

c) in strutture diverse da quelle di cui alle lettere *a)* e *b)*, anche ambulatoriali, a tal fine ritenute idonee dal Ministero della salute.

2. Sono a carico delle aziende farmaceutiche interessate alla sperimentazione del medicinale tutte le spese aggiuntive che la struttura sanitaria deve affrontare per effetto della sperimentazione, nonché le spese per l'idonea copertura assicurativa dei pazienti e dei volontari sani che prendono parte allo studio clinico. Tali spese devono essere individuate nell'accordo stipulato fra l'azienda farmaceutica ed i legali rappresentanti delle strutture sanitarie di cui al comma 1.

3. Eventuali compensi al personale sanitario che partecipa all'attività di sperimentazione non possono essere oggetto di diretta contrattazione con gli interessati.

4. I volontari sani che prendono parte alla sperimentazione hanno diritto al rimborso delle spese sostenute ed alla compensazione dei mancati guadagni.

5. Le strutture di cui al comma 1 non possono comunque prevedere, per i pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche, oneri ulteriori rispetto a quelli eventualmente previsti per le ordinarie prestazioni assistenziali erogate dal Servizio sanitario nazionale.

6. I soggetti di cui al comma 1, in mancanza di accordi con aziende farmaceutiche ai sensi del comma 2, possono effettuare sperimentazioni cliniche di medicinali nei limiti di contributi, pubblici o privati, eventualmente ricevuti a tale scopo. Tali sperimentazioni devono essere anch'esse autorizzate secondo le procedure stabilite dalla presente

legge. In tali casi i richiedenti l'autorizzazione devono informare, contestualmente alla presentazione della domanda, l'azienda titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale o dei medicinali utilizzati per la sperimentazione.

Art. 14.

1. Chiunque promuova o metta in atto una sperimentazione clinica di un medicinale senza le autorizzazioni o l'acquisizione del silenzio-assenso previsti dalla presente legge è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da lire 100 milioni a lire 500 milioni.

2. Chiunque promuova o metta in atto una sperimentazione clinica di un medicinale in difformità dalle condizioni per le autorizzazioni previste dalla presente legge è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da lire 30 milioni a lire 180 milioni.

3. In caso di violazione delle disposizioni previste dall'articolo 13, commi 2, 3, 4 e 5, il responsabile della violazione è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da lire 50 milioni a lire 100 milioni.

Art 15.

1. Gli studi clinici attivati ai sensi e in conformità delle disposizioni normative antecedenti la data di entrata in vigore della presente legge possono essere conclusi senza ulteriori adempimenti.

Art. 16.

1. Dalla data di entrata in vigore della presente legge, cessano di avere efficacia le disposizioni del regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimenta-

zione clinica sull'uomo, di cui al decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977, come rettificato dal decreto del Ministro della sanità 25 agosto 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 238 del 1° settembre 1977, e successive modificazioni.

