

## La Ricerca Clinica:

introduzione alla ricerca scientifica secondo standard di etica e qualità



# La normativa

**Dr.ssa Celeste Cagnazzo**  
S.C. Oncoematologia Pediatrica –  
AOU Città della Salute e della Scienza  
Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

# Cosa devo sapere

- [PDF Decreto Ministeriale 19 aprile 2018 - Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n.3 \[0.12 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 7 settembre 2017 - Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica \[0.88 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 5 dicembre 2006 - Utilizzazione di medicinali per terapia genica e per terapia cellulare somatica al di fuori di sperimentazioni cliniche e norme transitorie per la produzione di detti medicinali \[0.07 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997 - Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.24 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 22 dicembre 1997 - Tariffe e diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e sicurezza dei lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati \[0.07 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998 - Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati per le sperimentazioni cliniche \[0.09 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 15 settembre 1998 - Integrazione al decreto 18 marzo 1998, recante "modalità sugli accertamenti dei medicinali utilizzati per le sperimentazioni cliniche" \[0.06 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 19 marzo 1998 - Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 7 ottobre 1998 - Integrazioni all'allegato al decreto 19 marzo 1998 recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali» \[0.06 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 20 gennaio 1999 - Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiale di origine bovina \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 13 maggio 1999 - Integrazioni al D.M. 18/03/98 recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al D.M. 19/3/1998 recante: «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali» \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 23 novembre 1999 - Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 28 dicembre 2000 - Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale \[0.07 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001 - Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale del 30 maggio 2001 - Accertamenti ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di fabbricazione e di buona pratica clinica \[0.07 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 17 dicembre 2004 - Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria \[0.08 Mb\]](#) >

<https://www.aifa.gov.it/normativa-di-riferimento-sperimentazione>



- [PDF Decreto Ministeriale 12 maggio 2006 - Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.09 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007 - Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico \[0.07 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 7 novembre 2008 - Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 Marzo 1998, recante «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali»; 8 Maggio 2003, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica» e 12 Maggio 2006, recante «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali» \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 14 luglio 2009 - Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.08 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 15 Novembre 2011 - Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto \(CRO\) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.1 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 8 Febbraio 2013 - Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici \[0.09 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Ministeriale 19 aprile 2018 - Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici \[0.12 Mb\]](#) >
- [PDF Circolare Ministeriale n. 6 del 8 aprile 1999 - Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 \[0.47 Mb\]](#) >
- [PDF Circolare Ministeriale n. 16 del 12 ottobre 1999 - Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione della sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.53 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto Dirigenziale del 23 maggio 2000 - Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali \[0.15 Mb\]](#) >
- [PDF Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002 - Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova letitudine prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Individuazione della documentazione da sottoporre all'Istituto superiore di sanità ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 \[0.36 Mb\]](#) >
- [PDF Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 - Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998 \[0.18 Mb\]](#) >
- [PDF Determinazione AIFA 20 marzo 2008 - Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci \[0.35 Mb\]](#) >
- [PDF Errore-corrige alla Determinazione AIFA 20 Marzo 2008 - Comunicato relativo alla Determinazione 20 Marzo 2008 dell'AIFA, recante: «Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci» \[0.12 Mb\]](#) >
- [PDF Determinazione AIFA 23 Dicembre 2008 - Autocertificazione dei requisiti minimi delle Organizzazioni di Ricerca e Contratto \(CRO\) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'articolo 7, commi 5 e 6, e dell'articolo 8 del Decreto Ministeriale 31 Marzo 2008 \[0.29 Mb\]](#) >
- [PDF Determinazione AIFA 20 Settembre 2012 - Adozione delle linee guida CT-3 \(luglio 2011\) della C.E. di attuazione della Direttiva 2001/20/CE, delle linee guida ICH E2F \(settembre 2011\) e istituzione di una banca dati nazionale relativa al monitoraggio della sicurezza dei medicinali in sperimentazione clinica. \(Determinazione n.9/2012\) \[1.66 Mb\]](#) >
- [PDF Determina AIFA 1/2013 del 7.01.13 - Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia Italiana del Farmaco \[2.33 Mb\]](#) >

# Cosa devo sapere

<b>TIPOLOGIA STUDIO</b>	<b>AUTORITÀ COMPETENTE</b>	<b>COMITATO</b>	<b>AZIENDA</b>
<b>INTERVENTISTICO CON FARMACO</b>	<b>AIFA (AUTORIZZAZIONE)</b>	<b>PARERE</b>	<b>DELIBERA AMMINISTRATIVA</b>
<b>OSSERVAZIONALE SU FARMACO</b>	<b>AIFA (NOTIFICA MODULO RSO)</b>	<b>PARERE (PROSPETTICO) NOTIFICA (RETROSPETTIVO)</b>	<b>DELIBERA AMMINISTRATIVA</b>
<b>OSSERVAZIONALE NON SU FARMACO</b>	<b>NON PRESENTE</b>	<b>PARERE (PROSPETTICO) NOTIFICA (RETROSPETTIVO)</b>	<b>DELIBERA AMMINISTRATIVA</b>
<b>INTERVENTISTICO DISP. MEDICI</b>	<b>MINISTERO DELLA SALUTE</b>	<b>PARERE UNICO</b>	<b>DELIBERA AMMINISTRATIVA</b>

# Cosa devo sapere



**Guida alla presentazione della domanda di autorizzazione alla Sperimentazione Clinica che preveda l'utilizzo di sistemi di Intelligenza Artificiale (AI) o di Machine Learning (ML)**



## MINISTERO DELLA SANITA' DECRETO MINISTERIALE 15 luglio 1997

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

*(GU n.191 del 18-8-1997 - Suppl. Ordinario n. 162)*



-----

### Art. 1.

Recepimento delle linee guida dell'U.E. di buona pratica clinica

1. Le linee guida di buona pratica clinica citate in premessa e riportate all'allegato 1 costituiscono le norme tecniche e procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche e dei medicinali in Italia.

2. In conformita' a quanto previsto al comma 1, l'allegato 1 al decreto ministeriale 27 aprile 1992, recante "Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialita' medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE", e' sostituito dall'allegato 1 al presente decreto.

## Art. 2.

### Linee guida europee sulle sperimentazioni

1. L'allegato 2 al decreto ministeriale 27 aprile 1992 E' sostituito dall'allegato 2 al presente decreto.

2. Le linee guida europee per le prove cliniche elencate nell'allegato richiamato al comma 1, sono prese in considerazione anche ai fini della effettuazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali non correlate a domanda di autorizzazione alla immissione in commercio.

## Art. 3.

### Approvazione delle sperimentazioni

1. Fermo restando quanto previsto dalle norme vigenti in materia di responsabilita' dello sperimentatore e dello sponsor nel merito della sperimentazione e delle sue conseguenze, spetta ai comitati etici indipendenti di cui all'allegato 1 al presente decreto, secondo le modalita' ivi descritte, di approvare l'esecuzione delle singole sperimentazioni e i relativi protocolli sperimentali ed i documenti connessi, fatte salve le competenze attribuite al Ministero della sanita' dalla normativa vigente.

2. Al fine di ottenere l'approvazione di cui ai comma 1, i proponenti le sperimentazioni sono tenuti a sottoporre al comitato etico competente specifica domanda secondo le modalita' previste dall'allegato 1 al presente decreto.

3. Il comitato etico, nell'esame delle domande di cui al comma 2, si attiene a quanto indicato al riguardo nelle linee guida richiamate dal presente decreto ed in particolare all'allegato 1, paragrafi 2 e 3.

4. Nessuna sperimentazione clinica dei medicinali puo' essere condotta senza l'approvazione del competente comitato etico di cui al comma 1.

**NEW**

# DM 15 luglio 1997

## Art. 4.

Istituzione dei comitati etici e comitati di riferimento

1. I comitati etici indipendenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, sono istituiti secondo le indicazioni e nel rispetto dei requisiti minimi di cui al paragrafo 3 dell'allegato 1 al presente decreto, dall'organo di amministrazione delle strutture sanitarie che intendono eseguire sperimentazioni cliniche dei medicinali.

2. Le strutture che sono prive di comitati con le caratteristiche di cui al richiamato paragrafo 3 dell'allegato 1, possono eseguire sperimentazioni a seguito dell'approvazione di altro comitato etico indipendente di riferimento, individuato dalla regione competente per territorio, purché in conformità a quanto previsto dal presente decreto.

3. Nel caso di studi multicentrici, il parere del comitato etico indipendente della struttura alla quale afferisce il coordinatore della sperimentazione, può essere solo accettato ovvero rifiutato in toto dai comitati etici degli altri centri coinvolti nella sperimentazione stessa.

## Art. 5.

Norme transitorie

1. Nei sei mesi successivi alla entrata in vigore del presente decreto, previa approvazione del comitato etico competente, e' possibile, in caso di documentata impossibilita' ad attenersi alle linee guida di cui all'allegato 1, seguire le precedenti linee guida di buona pratica clinica pubblicate in allegato al decreto ministeriale 27 aprile 1992 nel supplemento alla Gazzetta Ufficiale n. 139 del 15 giugno 1992.

2. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 15 luglio 1997

Il Ministro: BINDI

ALLEGATO 1

LINEE GUIDA PER LA BUONA PRATICA CLINICA  
(CPMP/ICH/ 135/95)  
INTRODUZIONE

(all. 2 - art. 1)

ELENCO DELLE LINEE GUIDA EUROPEE PER LE PROVE CLINICHE,  
COMPRESSE NEL VOLUME III, PARTE 2, DELLA PUBBLICAZIONE DELLA  
COMMISSIONE EUROPEA "LA DISCIPLINA RELATIVA AI MEDICINALI  
DELLA UNIONE EUROPEA" 1996; A CURA DELL'UFFICIO  
PUBBLICAZIONI DELLA COMMISSIONE EUROPEA

# I comitati etici nel tempo

D.M. 15 luglio 1997 - Recepimento  
GCP

Articolo 4 - Istituzione dei Comitati  
etici



**D.M. 18 marzo 1998** - Linee guida  
di riferimento per l'istituzione e il  
funzionamento dei Comitati etici.



Poi abrogato con l'entrata in  
vigore del **D.M. 12 maggio 2006**



**D.M. 8 febbraio 2013** - Criteri per la  
composizione e il funzionamento dei  
Comitati etici.



**Futuri decreti attuativi  
della Legge 3/2018**

# Direttiva 2001/20/CE



## Direttiva 2001/20/CE

### ▼ Title and reference

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

*OJ L 121, 1.5.2001, p. 34-44 (ES, DA, DE, EL, EN, FR, IT, NL, PT, FI, SV)*

*Special edition in Czech: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Estonian: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Latvian: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Lithuanian: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Hungarian Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Maltese: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Polish: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Slovak: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Slovene: Chapter 13 Volume 026 P. 299 - 309*

*Special edition in Bulgarian: Chapter 13 Volume 031 P. 32 - 42*

*Special edition in Romanian: Chapter 13 Volume 031 P. 32 - 42*

*Special edition in Croatian: Chapter 13 Volume 061 P. 73 - 83*

**● In force: This act has been changed. Current consolidated version: 07/08/2009**

ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj>

### ▼ Languages, formats and link to OJ

	BG	ES	CS	DA	DE	ET	EL	EN	FR	GA	HR	IT	LV	LT	HU	MT	NL	PL	PT	RO	SK	SL	FI	SV
HTML																								
PDF																								
Official Journal																								

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex:32001L0020>

► **B** DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

del 4 aprile 2001

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

(GU L 121 del 1.5.2001, pag. 34)

Modificata da:

		Gazzetta ufficiale		
		n.	pag.	data
► <b><u>M1</u></b>	Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006	L 378	1	27.12.2006
► <b><u>M2</u></b>	Regolamento (CE) n. 596/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 giugno 2009	L 188	14	18.7.2009



- (2) I principi di base generalmente accettati per l'esecuzione della sperimentazione clinica umana si fondano sulla protezione dei diritti dell'uomo e della dignità umana per quanto riguarda le applicazioni della biologia e della medicina, cui fa riferimento, ad esempio, la versione del 1996 della dichiarazione di Helsinki. La tutela dei soggetti sottoposti a sperimentazione clinica è garantita da una valutazione dei rischi basata sui risultati di sperimentazioni tossicologiche precedenti qualsiasi sperimentazione clinica, dal controllo dei comitati etici, dalle autorità competenti degli Stati membri e dalle norme relative alla protezione dei dati personali.
- (3) Occorre tutelare in modo particolare le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso a una sperimentazione clinica. Spetta agli Stati membri definire disposizioni a tal fine. Queste persone non possono essere incluse in sperimenta-

zioni cliniche se gli stessi risultati possono essere ottenuti su persone che sono in grado di dare il proprio consenso. Tali persone devono di norma partecipare a sperimentazioni cliniche soltanto qualora vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi al paziente un beneficio diretto superiore ai rischi. Tuttavia, nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento di questa parte della popolazione. I bambini costituiscono una fascia di popolazione particolarmente bisognosa di tutela, che presenta differenze rispetto agli adulti per quanto riguarda lo sviluppo, la fisiologia e la psicologia; sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. I medicinali destinati ai bambini, compresi i vaccini, devono essere scientificamente testati prima di un loro impiego generalizzato. Questo obiettivo può essere raggiunto soltanto attraverso una sperimentazione approfondita dei farmaci che possono avere una notevole rilevanza clinica per i bambini. Le sperimentazioni cliniche necessarie a tale scopo dovrebbero svolgersi tutelando al massimo le persone che si sottopongono ai test. È quindi necessario fissare criteri di protezione dei bambini nella sperimentazione clinica.

- (4) Nel caso di altre persone incapaci di dare il proprio consenso, ad esempio le persone affette da demenza, i pazienti psichiatrici ecc., l'inclusione nelle sperimentazioni cliniche deve avvenire in base a criteri ancora più restrittivi. I medicinali da sperimentare possono essere somministrati a tutte tali persone solo se vi sia motivo di ritenere che tale somministrazione rechi un beneficio diretto ai pazienti superiore ai rischi. In tali casi, inoltre, prima della partecipazione a ogni sperimentazione clinica di questo genere, è necessario il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, dato in cooperazione col medico curante.
- (5) La nozione di rappresentante legale fa riferimento alla legislazione nazionale esistente e di conseguenza può comprendere persone fisiche o giuridiche, autorità e organismi previsti dalla legislazione nazionale.
- (6) Per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi. Occorre che l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali sia pertanto perseguita nelle sedi competenti, in particolare la Conferenza internazionale sull'armonizzazione.



- (7) Per ottenere dalla Commissione un'autorizzazione di immissione in commercio i medicinali disciplinati dalla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali <sup>(1)</sup>, tra i quali figurano i prodotti destinati alla terapia genica e alla terapia cellulare, devono obbligatoriamente formare oggetto di una valutazione scientifica preliminare a cura dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, in seguito denominata «Agenzia», assistita dal comitato per le specialità medicinali. Nel corso della valutazione il comitato può chiedere informazioni esaustive sui risultati della sperimentazione clinica su cui si basa la richiesta di autorizzazione di immissione in commercio e, pertanto, anche sulle modalità di esecuzione di tale sperimentazione e può persino imporre al richiedente dell'autorizzazione di svolgere sperimentazioni cliniche supplementari. Di conseguenza, è opportuno prevedere disposizioni che consentano all'Agenzia di ottenere tutte le informazioni concernenti lo svolgimento della sperimentazione clinica prevista per questo tipo di medicinali.
- (8) La formulazione di un unico parere per ogni Stato membro interessato riduce i ritardi fino all'inizio di sperimentazioni cliniche, senza peraltro mettere a repentaglio il benessere dei soggetti della sperimentazione clinica mantenendo la possibilità di rifiutare l'autorizzazione per determinati siti sperimentali.
- (9) È opportuno che gli Stati membri nei quali si effettua una sperimentazione clinica dispongano di informazioni concernenti il contenuto, l'inizio e la fine della sperimentazione e che tutti gli altri Stati membri possano disporre delle stesse informazioni. Occorre pertanto istituire una banca dati europea per raccogliere tutte queste informazioni nel rispetto delle norme sulla riservatezza.

- (10) La sperimentazione clinica è un'operazione complessa che generalmente dura uno o più anni e implica quasi sempre la partecipazione di numerosi soggetti e di svariati siti sperimentali spesso ubicati in Stati membri diversi. Le pratiche in vigore attualmente negli Stati membri sono notevolmente diverse per quanto riguarda le modalità di inizio e di svolgimento della sperimentazione clinica, nonché per il livello estremamente variabile di obblighi da rispettare per il corretto svolgimento della sperimentazione stessa e, pertanto, possono verificarsi ritardi e complicazioni che ne inficiano l'effettiva esecuzione nel territorio comunitario. Di conseguenza, è necessario semplificare le disposizioni amministrative relative a tali sperimentazioni e armonizzarle introducendo una procedura chiara e trasparente e creando le condizioni propizie per un efficace coordinamento della sperimentazione clinica da parte di tutti gli organismi interessati nella Comunità.
- (11) Di norma l'autorizzazione dovrebbe essere implicita e pertanto la sperimentazione clinica dovrebbe poter avere inizio se il comitato etico si è espresso in senso favorevole e se l'autorità competente non ha sollevato obiezioni entro un certo termine. Tuttavia, in casi eccezionali di problematiche particolarmente complesse dovrebbe essere richiesta un'esplicita autorizzazione scritta.
- (12) È necessario applicare le norme di buona prassi di fabbricazione ai medicinali in fase di sperimentazione.

- (13) È opportuno prevedere disposizioni speciali per la loro etichettatura.
- (14) Le sperimentazioni cliniche non commerciali eseguite da ricercatori senza la partecipazione dell'industria farmaceutica possono essere di grande utilità per i pazienti interessati. È pertanto opportuno che la direttiva tenga conto della specificità delle sperimentazioni la cui progettazione non richiede particolari processi di fabbricazione o di confezionamento, qualora tali sperimentazioni siano effettuate con medicinali autorizzati all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE, fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni delle direttive 75/319/CEE e 91/356/CEE, e su pazienti che presentano le medesime caratteristiche contemplate dalle indicazioni specificate in detta autorizzazione all'immissione sul mercato. L'etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione di questo genere dovrebbe essere soggetta alle disposizioni semplificate stabilite nelle norme di buona pratica di fabbricazione per i medicinali in fase di sperimentazione e nella direttiva 91/356/CEE.
- (15) Per giustificare l'impiego di soggetti umani nella sperimentazione clinica, è essenziale verificare il rispetto delle norme di buona pratica clinica e sottoporre ad ispezione tutti i dati, le informazioni e i documenti per attestare che siano stati ottenuti, registrati e riferiti in maniera corretta.

- (16) È opportuno che il soggetto della sperimentazione consenta che le informazioni personali che lo riguardano siano esaminate, in occasione delle ispezioni, dalle autorità competenti e da persone autorizzate, a condizione che tali informazioni siano tenute strettamente riservate e non siano rese pubbliche.
- (17) La presente direttiva lascia impregiudicata la direttiva 95/46/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 ottobre 1995, relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati <sup>(1)</sup>.
- (18) È altresì necessario adottare disposizioni per il controllo delle reazioni avverse che si manifestano nel corso di una sperimentazione clinica, utilizzando le procedure comunitarie di sorveglianza (farmacovigilanza) allo scopo di garantire l'immediata cessazione di qualsiasi sperimentazione che presenti un grado inaccettabile di rischio.
- (19) Le misure necessarie per l'attuazione della presente direttiva sono adottate secondo la decisione 1999/468/CE del Consiglio, del 28 giugno 1999, recante modalità per l'esercizio delle competenze di esecuzione conferite alla Commissione <sup>(2)</sup>,

## Ambito di applicazione

1. La presente direttiva fissa disposizioni specifiche riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione pluricentrica, effettuata sull'uomo e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1 della direttiva 65/65/CEE, per quanto riguarda in particolare l'applicazione della buona pratica clinica. La presente direttiva non si applica alla sperimentazione non interventistica.

2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, vincolanti ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione clinica e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica.

### ▼ M2

3. La Commissione adotta e, se del caso, rivede, i principi di buona pratica clinica e le regole dettagliate conformi a tali principi, per tener conto dell'adeguamento al progresso scientifico e tecnico. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

La Commissione pubblica tali principi e regole dettagliate.

### ▼ B

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



## *Articolo 2*

### **Definizioni**

## Articolo 3

### Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La presente direttiva non osta all'applicazione delle disposizioni nazionali concernenti la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica qualora risultino più ampie rispetto a quelle della presente direttiva e purché siano conformi alle procedure e ai tempi previsti da quest'ultima. Gli Stati membri adottano, qualora non lo abbiano ancora fatto, norme esaustive per tutelare da ogni abuso le persone incapaci di dare il loro consenso informato.

2. 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 della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il comitato etico e/o l'autorità competente 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, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale abbia avuto la possibilità, in occasione di un colloquio preliminare con lo sperimentatore o un membro del gruppo di sperimentazione, di comprendere gli obiettivi della sperimentazione stessa, i suoi rischi e i suoi inconvenienti, nonché le condizioni in cui sarà realizzata, e sia inoltre stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;

c) siano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e il diritto alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla direttiva 95/46/CE;

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 informato 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, secondo quanto disposto dalla legislazione nazionale;

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

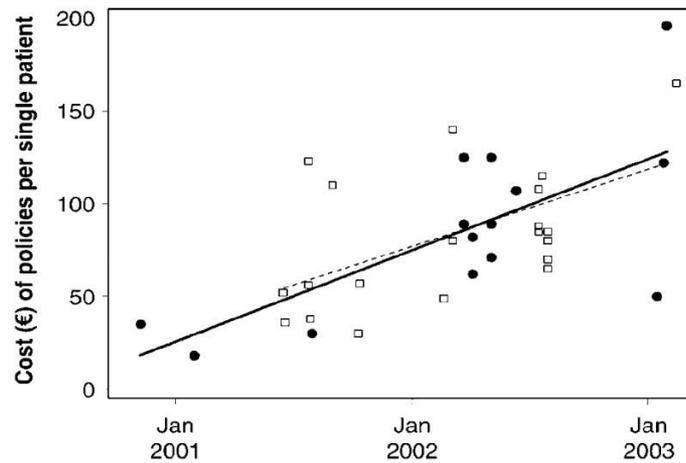
f) esistano disposizioni in materia di assicurazione o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor.

3. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un dentista qualificato.

4. I soggetti della sperimentazione clinica hanno un punto di riferimento che può dare loro ulteriori informazioni.

## Insurance for independent cancer trials

F. Perrone<sup>1\*</sup>, M. Marangolo<sup>2</sup>, F. Di Costanzo<sup>3</sup>, G. Colucci<sup>4</sup>,  
L. Repetto<sup>5</sup>, M. Merlano<sup>6</sup>, S. De Placido<sup>7</sup>, V. Torri<sup>8</sup>,  
G. Comella<sup>9</sup>, R. Labianca<sup>10</sup>, V. Parisi<sup>11</sup> & C. Gallo<sup>12</sup>



Annals of Oncology 2004, 15: 1722-1723

# Direttiva 2001/20/CE



EUR-Lex  
Access to European Union law

## Articolo 4

### Sperimentazione clinica sui minori

In aggiunta a tutte le altre restrizioni pertinenti, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa solo se:

- a) è stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale; il consenso deve rispecchiare la volontà presunta del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò arrechi pregiudizio a quest'ultimo;
- b) il minore ha 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, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un minore 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 vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti e solo nel caso in cui 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 ricollegarsi direttamente ad uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;
- f) sono stati seguiti i pertinenti orientamenti scientifici dell'Agenzia;
- g) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili, in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- h) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della pediatria o che si è preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico; e
- i) l'interesse del paziente prevale sempre sugli interessi della scienza e della società.

**Minore  
consapevole**



## Articolo 5

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

Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) è 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 del soggetto;
- b) la persona che non è in grado di fornire validamente il proprio consenso informato, ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un soggetto sperimentale 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 vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;
- e) 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 e si ricollega direttamente ad uno stato clinico suscettibile di mettere a repentaglio la vita o debilitante di cui l'incapace soffre;
- f) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;
- g) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della malattia in questione e per quanto riguarda il gruppo di pazienti interessato o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia in questione e del gruppo di pazienti interessato;
- h) gli interessi dei pazienti prevalgono sempre su quelli della scienza e della società; e
- 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.

## Articolo 6

### Comitato etico

1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.

2. Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi:

- a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione;
- b) il carattere soddisfacente della valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) e la fondatezza delle conclusioni;
- c) il protocollo;
- d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- e) il dossier per lo sperimentatore;
- f) la qualità delle strutture;
- g) l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura per giungere al 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 all'articolo 3;

- h) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- i) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;
- j) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di risarcimento o indennizzo dei ricercatori e dei soggetti della sperimentazione e gli elementi pertinenti del contratto tra lo sponsor e il sito;
- k) le modalità di selezione dei soggetti.

4. Nonostante le disposizioni del presente articolo, uno Stato membro può decidere di incaricare l'autorità competente che ha designato a norma dell'articolo 9, di esaminare gli elementi di cui al paragrafo 3, lettere h), i) e j) del presente articolo e di esprimere un parere al riguardo.

Quando uno Stato membro si avvale di questa disposizione, ne informa la Commissione, gli altri Stati membri e l'Agenzia.

5. Il comitato etico dispone di un termine di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all'autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato.

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

7. Non è ammessa alcuna proroga del termine di 60 giorni di cui al paragrafo 5, fatte salve le sperimentazioni che comportino medicinali per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengano organismi geneticamente modificati, nel cui caso è ammessa una proroga massima di 30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato, secondo le regole e le





## *Articolo 7*

### **Parere unico**

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

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

## *Articolo 8*

### **Indicazioni dettagliate**

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



## Articolo 9

### Inizio di una sperimentazione clinica

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

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

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

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

4. L'esame di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta da parte dell'autorità competente di cui al paragrafo 2 deve concludersi quanto prima possibile e non può superare i 60 giorni. Gli Stati membri possono, nel loro ambito di competenza, stabilire un termine inferiore a 60 giorni se ciò corrisponde alla prassi in essi seguita. L'autorità competente può tuttavia comunicare allo sponsor prima della scadenza di detto termine di non avere obiezioni.

Non è ammessa un'ulteriore proroga del termine di cui al primo comma, fatte salve le sperimentazioni che comportino il ricorso ai medicinali elencati nel paragrafo 6 per i quali è ammessa una proroga massima di

30 giorni. Per tali prodotti, il termine di 90 giorni può essere prorogato di altri 90 giorni in caso di consultazione di un gruppo o di un comitato secondo le regole e le procedure dello Stato membro interessato. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite per la durata del termine di autorizzazione.

5. Tuttavia, fatto salvo il paragrafo 6, possono essere soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio ai sensi della direttiva 65/65/CEE e di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché sugli altri medicinali con caratteristiche particolari, quali i prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale o contengano componenti biologiche di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Sono soggette ad autorizzazione scritta prima dell'inizio le 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 dell'identità genetica del soggetto.

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

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

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al paragrafo 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore;
- b) il modello e il contenuto della proposta di modifica di cui all'articolo 10, lettera a) relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;
- c) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

## Articolo 10

### Esecuzione di una sperimentazione clinica

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

a) a sperimentazione iniziata, lo sponsor può apportare modifiche al protocollo. Qualora tali modifiche siano sostanziali e tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significative da qualsiasi altro punto di vista, lo sponsor notifica alle autorità competenti dello o degli Stati membri interessati i motivi e il contenuto delle modifiche e ne informa il comitato etico o rispettivamente i comitati etici competenti a norma degli articoli 6 e 9.

In base agli elementi di cui all'articolo 6, paragrafo 3 e a norma dell'articolo 7, il comitato etico emette un parere entro 35 giorni a

decorrenza dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. In caso di parere negativo lo sponsor non può procedere alla modifica del protocollo.

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

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



› J Med Ethics. 2015 Oct;41(10):799-803. doi: 10.1136/medethics-2012-100803. Epub 2015 Jun 11.

## Time required to start multicentre clinical trials within the Italian Medicine Agency programme of support for independent research

Gianfranco De Feo <sup>1</sup>, Luciano Frontini <sup>2</sup>, Silvia Rota <sup>2</sup>, Antonio Pepe <sup>3</sup>, Simona Signoriello <sup>4</sup>, Roberto Labianca <sup>5</sup>, Alberto Sobrero <sup>6</sup>, Sabino De Placido <sup>3</sup>, Francesco Perrone <sup>7</sup>

Affiliations + expand

PMID: 26066362 DOI: 10.1136/medethics-2012-100803

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26066362/>



## Articolo 11

### Scambio di informazioni

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

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, paragrafo 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, paragrafo 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, lettera a);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione;
- f) l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alla buona pratica clinica.

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

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

### ▼M1

4. In deroga al paragrafo 1, l'Agenzia rende pubblica parte delle informazioni sulle sperimentazioni cliniche pediatriche inserite nella banca dati europea conformemente alle disposizioni del regolamento

### ▼M1

(CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio <sup>(1)</sup>, del 12 dicembre 2006.



## Articolo 13

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

#### ▼M2

1. Gli Stati membri adottano tutte le misure necessarie affinché la fabbricazione e l'importazione di medicinali sottoposti a sperimentazione siano assoggettate al possesso di un'autorizzazione.

La Commissione stabilisce i requisiti minimi che il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare al fine di ottenere l'autorizzazione.

Tali misure, intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva completandola, sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

#### ▼B

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

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

nell'ambito delle procedure di cui all'articolo 25 della suddetta direttiva, la responsabilità di vigilare affinché:

- a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati nello Stato membro interessato, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti della direttiva 91/356/CEE della Commissione, del 13 giugno 1991, che stabilisce i principi e le direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano (1), il fascicolo di specifica del prodotto e l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle di cui alla direttiva 91/356/CEE della Commissione, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva;
- c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di raffronto proveniente da paesi terzi e dotato di autorizzazione di immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, sperimentazioni o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, paragrafo 2 della presente direttiva.

Le indicazioni dettagliate concernenti gli elementi di cui tener conto nella valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti nella Comunità sono elaborate secondo le linee guida di buona pratica di fabbricazione, in particolare il loro allegato 13. Tali indicazioni saranno adottate secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2 della presente direttiva e pubblicate a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

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

4. In tutti i casi, la persona qualificata deve attestare in un registro o in un documento equivalente che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro o documento equivalente deve essere aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e restare a disposizione degli agenti designati dall'autorità competente per un periodo specificato dalle disposizioni degli Stati membri interessati. Tale periodo non sarà comunque inferiore a 5 anni.

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

## Articolo 14

### Etichettatura

Le indicazioni, da riportare almeno nella o nelle lingue ufficiali dello Stato membro, sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario, sono pubblicate dalla Commissione nella

#### ▼B

Guida alla buona prassi di fabbricazione dei medicinali da sottoporre a sperimentazione, che deve essere adottata a norma dell'articolo 19 bis della direttiva 75/319/CEE.

Inoltre, tale guida stabilisce disposizioni adeguate relative all'etichettatura dei medicinali per la ricerca destinati alle sperimentazioni cliniche con le seguenti caratteristiche:

- la progettazione della sperimentazione non richiede una particolare fabbricazione o confezione,
- la sperimentazione è effettuata con medicinali autorizzati, nello Stato membro interessato dallo studio, all'immissione sul mercato ai sensi della direttiva 65/65/CEE e fabbricati o importati ai sensi delle disposizioni della direttiva 75/319/CEE,
- i soggetti che partecipano alla sperimentazione hanno le stesse caratteristiche di quelli contemplati dalle indicazioni di cui all'autorizzazione sopracitata.



## Articolo 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, gli Stati membri designano ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il sito o i siti in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali dello sponsor.

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

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

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

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

5. Le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione necessarie per verificare la conformità della sperimentazione clinica in questione alle disposizioni della presente direttiva sono adottate e rivedute secondo la procedura di cui all'articolo 21, paragrafo 2.

## *Articolo 16*

### **Notificazione di eventi avversi**

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente lo sponsor di qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notificazione immediata. Alla notificazione immediata seguono dettagliate relazioni scritte. In tale notificazione, come nelle relazioni successive i soggetti della sperimentazione sono identificati tramite un codice.
2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa essenziali ai fini della sicurezza sono notificati allo sponsor in conformità degli obblighi di segnalazione e nei tempi fissati nel protocollo.
3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore comunica allo sponsor e al comitato etico ogni informazione aggiuntiva richiesta.
4. Lo sponsor conserva i registri dettagliati di tutti gli eventi avversi notificatigli dal/dagli sperimentatori. Tali registri sono consegnati agli Stati membri sul cui territorio si svolge la sperimentazione clinica, a loro richiesta.



## Articolo 17

### Notificazione delle reazioni avverse serie

1. a) Lo sponsor garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospetti di reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o siano potenzialmente letali, vengano registrate e notificate al più presto alle autorità competenti di tutti gli Stati membri interessati, nonché al comitato etico, e comunque entro 7 giorni da quando lo sponsor è venuto a conoscenza del caso, e che informazioni pertinenti sulle conseguenze siano comunicate entro 8 giorni dalla prima segnalazione.
  - b) Tutti i sospetti di altre reazioni avverse serie inattese sono notificati alle autorità competenti interessate e al comitato etico interessato, al più presto e comunque entro 15 giorni dal giorno in cui lo sponsor ne è venuto a conoscenza per la prima volta.
  - c) Ogni Stato membro si assicura che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portati a sua conoscenza siano registrati.
  - d) Lo sponsor informa anche gli altri sperimentatori.
2. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio essa si svolge e al comitato etico un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.
3. a) Ciascuno Stato membro provvede a che tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese di cui lo Stato è venuto a conoscenza vengano immediatamente inseriti in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, paragrafo 1, hanno accesso esclusivamente le autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia e la Commissione.
  - b) L'Agenzia mette a disposizione delle autorità competenti degli Stati membri l'informazione notificata dallo sponsor.

## *Articolo 18*

### **Indicazioni relative alle relazioni**

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

## *Articolo 19*

### **Disposizioni generali**

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

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

Gli Stati membri informano la Commissione delle condizioni eventualmente stabilite.

▼ M2

*Articolo 20*

La Commissione adegua la presente direttiva al progresso scientifico e tecnico.

Tali misure intese a modificare elementi non essenziali della presente direttiva sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 21, paragrafo 3.

*Articolo 21*

1. La Commissione è assistita dal comitato permanente per i medicinali per uso umano di cui all'articolo 121, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano <sup>(1)</sup>.

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

I termini stabiliti all'articolo 5, paragrafo 6, della decisione 1999/468/CE sono fissati a tre mesi.

3. Nei casi in cui è fatto riferimento al presente paragrafo, si applicano l'articolo 5 *bis*, paragrafi da 1 a 4, e l'articolo 7 della decisione 1999/468/CE, tenendo conto delle disposizioni dell'articolo 8 della stessa.



▼B

## *Articolo 22*

### **Attuazione**

1. Gli Stati membri adottano e pubblicano le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva anteriormente al 1° maggio 2003. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Essi applicano tali disposizioni al più tardi a decorrere dal 1° maggio 2004.

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

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

## *Articolo 23*

### **Entrata in vigore**

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

## *Articolo 24*

### **Destinatari**

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

La **direttiva** obbliga gli stati membri a un **determinato risultato**.

Il legislatore nazionale sceglierà i mezzi per ottenerlo.

Essa si differenzia dal regolamento perché quest'ultimo si applica direttamente agli stati membri, mentre la direttiva deve essere prima recepita.



## Direttiva Europea

La percentuale di obesità nella fascia di popolazione 6-18 anni deve essere ridotta in tutti gli stati membri in modo che sia sempre inferiore al 5% rispetto al totale di tale popolazione



**Aumento del prezzo di tutte le bevande gassate e delle merendine**



**Campagna di sensibilizzazione nelle scuole**



**Abbonamenti sportivi interamente scaricabili dalle tasse**



**Obbligatorietà di 6 ore settimanali di attività fisica a scuola**



**Aumento tasse per catene di fast food**



## Regolamento Europeo

Vengono messe in atto una serie di disposizioni che mirano a ridurre la percentuale di obesità nella fascia di popolazione 6-18 anni in tutti gli stati membri in modo che sia sempre inferiore al 5% rispetto al totale di tale popolazione



**Aumento del prezzo di tutte le bevande gassate e delle merendine**

**Obbligatorietà di 6 ore settimanali di attività fisica a scuola**



**Campagna di sensibilizzazione nelle scuole**

**Abbonamenti sportivi interamente scaricabili dalle tasse**



**Aumento tasse per catene di fast food**





**DECRETO LEGISLATIVO 24 giugno 2003, n. 211**

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

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

---

Vigente al: 1-1-2004



## Art. 1.

### Ambito di applicazione

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

2. La buona pratica clinica e' un insieme di requisiti in materia di qualita' in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilita' del dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.

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

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

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

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

## Art. 2. Definizioni



## Art. 3.

### Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

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

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

b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non e' in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la 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 e' in grado di scrivere, puo' in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;

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

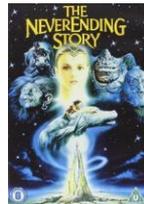
f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;

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 e' comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

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





## 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 le 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.

Ripreso il testo della Direttiva



## Art. 6.

### Comitato etico

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

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

- a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;
- b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfi quanto previsto dall'articolo 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;
- c) il protocollo;
- d) l'idoneita' dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
- e) il dossier per lo sperimentatore;
- f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;
- g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da

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

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

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

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

l) gli importi e le eventuali modalita' di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennita' dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale;

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



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

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

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

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

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





## Art. 7

### Parere unico

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

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

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

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



## Art. 8.

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

1. Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, il Ministro della salute stabilisce, con proprio decreto, il modello e la documentazione necessaria per inoltrare la domanda di parere al comitato etico, di cui agli articoli 6 e 7 da parte del promotore della sperimentazione, indicando in particolare le informazioni per i soggetti inclusi nella sperimentazione e le garanzie appropriate per la tutela dei dati personali.

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



## Art. 9.

### Inizio di una sperimentazione clinica

1. Il promotore della sperimentazione inizia la sperimentazione clinica dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico competente e qualora le autorità competenti non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Nel caso in cui le obiezioni motivate siano espresse da autorità locali, l'impossibilità di avviare la sperimentazione è 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 è 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 è 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, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore, fatte salve ulteriori integrazioni definite ai sensi del comma 2 dell'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439;

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

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

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

## D.M. CONCERNENTE I CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELLA IDONEITÀ DEI CENTRI PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI

pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998



## Art. 10.

### Conduzione di una sperimentazione clinica

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

a) anche a sperimentazione iniziata, o solo corredata di parere favorevole del comitato etico, il promotore della sperimentazione puo' apportare emendamenti al protocollo. Il promotore della sperimentazione comunica alle autorita' competenti e al comitato o ai comitati etici competenti i motivi e il contenuto degli emendamenti, seguendo le procedure di cui agli articoli 6, 7 e 9 ove gli stessi siano sostanziali di tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio. Seguono la procedura della semplice notifica ai comitati etici gli emendamenti che non rientrano nella fattispecie di cui sopra; con decreto del Ministro della salute sono definite specifiche al riguardo. In base agli elementi di cui all'articolo 6, comma 2, nei casi di sperimentazioni monocentriche il comitato etico emette un parere entro trentacinque giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. Nei casi di sperimentazioni multicentriche il comitato etico di cui al comma 1 dell'articolo 7 emette detto parere entro venti giorni e i comitati di cui al comma 3 del medesimo articolo 7 possono solo accettarlo ovvero rifiutarlo nel suo complesso entro i successivi quindici giorni. In caso di parere negativo da parte del comitato etico sulle proposte di modifica al protocollo, il promotore della sperimentazione non puo' procedere alla sperimentazione sulla base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si

base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si esprime favorevolmente sulla proposta di modifica e le autorita' competenti non hanno sollevato obiezioni motivate verso emendamenti sostanziali, il promotore della sperimentazione puo' svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario, il promotore della sperimentazione tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di emendamento. Nei casi in cui l'emendamento sia presentato prima del rilascio del parere favorevole del comitato etico, tranne nei casi di presentazione contestuale al protocollo, il termine di cui all'articolo 6, commi 3 e 6, e all'articolo 9, comma 4, sono prorogati di trentacinque giorni, onde consentire la valutazione dell'emendamento stesso; qualora trattasi di sperimentazione multicentrica il termine di cui all'articolo 7, comma 2, e' prorogato di venti giorni e quello di cui all'articolo 7, comma 3, e' prorogato di quindici giorni;



b) fatta salva la lettera a) e secondo le circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Il promotore della sperimentazione informa immediatamente le 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.

# D.lgs. n. 211 24 giugno 2003



Courtesy of Dr. Alessandro Caruso

Dati aggiornati al  
21 aprile 2021

<https://www.aifa.gov.it/osservatorio-nazionale-sperimentazione-clinica>

Regioni	Totale Comitate Etici
ABRUZZO	2
BASILICATA	1
CALABRIA	3
CAMPANIA	7
EMILIA-ROMAGNA	3
FRIULI-VENEZIA GIULIA	1
LAZIO	13
LIGURIA	1
LOMBARDIA	20
MARCHE	2
MOLISE	2
PIEMONTE	6
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	1
PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO	1
PUGLIA	6
SARDEGNA	2
SICILIA	8
TOSCANA	4
UMBRIA	1
VALLE D'AOSTA	1
VENETO	6
<b>Totale complessivo</b>	<b>91</b>



## Art. 11 Scambio di informazioni

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

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, comma 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, comma 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, comma 1, lettere a) e b);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di cessazione della sperimentazione.

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

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

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



## 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 possiede 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.

Persona  
qualificata



## 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 Comunita' e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un centro di sperimentazione e/o della sede del promotore della sperimentazione e/o del fabbricante stabiliti in un Paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunita' adeguatamente qualificati.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

## APPROFONDIMENTO



AIFA

Agenzia Italiana del  
Farmaco

Home > Qualità e Ispezioni > Ispezioni e Autorizzazioni > Ispezioni di Buona Pratica Clinica

### Ispezioni di buona pratica clinica

Le ispezioni possono essere classificate sulla base di molteplici criteri.

#### In base alla richiesta:

- incluse nel programma generale annuale dell'Ufficio Ispezioni GCP
- straordinarie, a seguito di richieste degli Uffici interessati dell'Agenzia Italiana del Farmaco o in seguito a segnalazioni
- ispezioni internazionali richieste dall'EMA, dalla Commissione Europea
- ispezioni congiunte, eseguite con ispettori europei e/o di Paesi terzi anche nell'ambito del PICs - Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

#### In base all'oggetto della verifica:

- di sistema
- studio-specifica

#### Ispezione di sistema

#### Ispezione al Centro sperimentale

#### Ispezione al Comitato etico (CE)

#### Ispezione alla Farmacia ospedaliera

#### Ispezione al Laboratorio di analisi/strutture tecniche

#### Ispezione alla sede del Promotore dello studio e/o della CRO

#### Ispezione alle Strutture di Fase I

<https://www.aifa.gov.it/ispezioni-di-buona-pratica-clinica>



## 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 conformita' alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo.

3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne da' 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 e' presentata, su richiesta, al Ministero della salute.

5. In ogni comunicazione di cui al presente articolo ed agli articoli 17 e 18 il paziente e' 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 è 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 modalita' di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonche' sulle modalita' di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

## Art. 19.

### Obbligo di trasmissione di informazioni

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



## Art. 20.

### Disposizioni a carattere generale

1. Il promotore della sperimentazione, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunita'.
2. I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dal promotore della sperimentazione; nessun costo aggiuntivo, per la conduzione e la gestione delle sperimentazioni di cui al presente decreto deve gravare sulla finanza pubblica.
3. Con decreto del Ministro della salute sono stabiliti requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione puo' affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilita' del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa.
4. Con decreto del Ministro della salute possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni dell'Unione europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

## Art. 21.

### Norme transitorie

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



## Art. 22.

### Apparato sanzionatorio

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Art. 23.

Entrata in vigore

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

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

Dato a Roma, addì 24 giugno 2003

CIAMPI

Berlusconi, Presidente del Consiglio  
dei Ministri

Buttiglione, Ministro per le politiche  
comunitarie

Sirchia, Ministro della salute

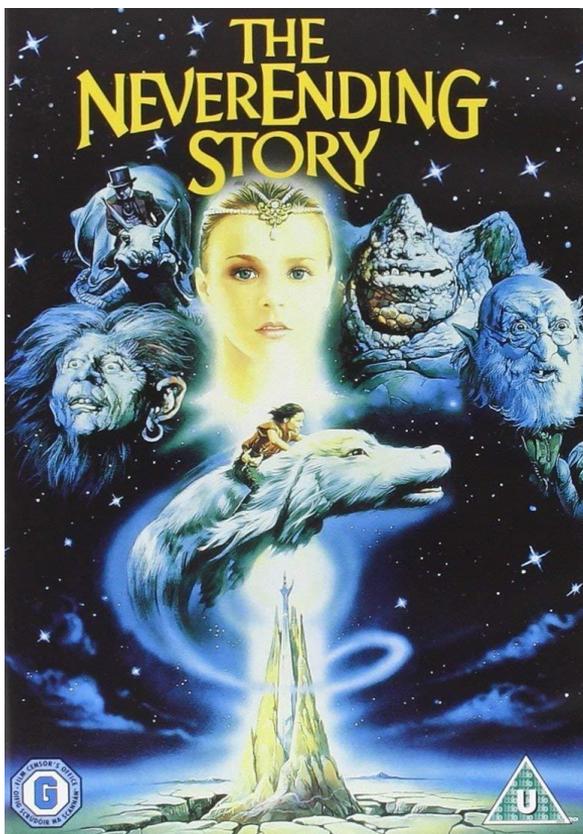
Frattini, Ministro degli affari esteri

Castelli, Ministro della giustizia

Tremonti, Ministro dell'economia e  
delle finanze

La Loggia, Ministro per gli affari  
regionali

Visto, il Guardasigilli: Castelli



I DECRETI MINISTERIALI

## DM 17 dicembre 2004

Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria

## DM 21 dicembre 2007

Modalita' di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorita' competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

## Determinazione AIFA 20 marzo 2008

Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

## DM 14 luglio 2009 – Polizze Assicurative

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 7 gennaio 2013.

**Modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione dell'Autorità Competente all'Agenzia italiana del farmaco.**  
(Determina n. 1/2013).

### Art. 1.

1. Con decorrenza 14 settembre 2012, sono trasferite all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali già attribuite dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto superiore di sanità.

2. Con decorrenza 11 novembre 2012 sono trasferite all'AIFA le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), nn. 1 e 1-bis, previste dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

### Art. 3.

1. Fino all'adozione del decreto del Ministro della salute di cui all'art. 12, comma 9, del decreto-legge n. 158/2012 citato in premessa, l'AIFA si avvale per le sperimentazioni di fase I dell'Istituto superiore di sanità, che continua ad operare secondo le previgenti procedure; l'AIFA si raccorda con l'Istituto ai fini del rilascio della relativa autorizzazione.

2. Fino all'adozione del decreto del Ministro della salute di cui all'art. 12, comma 9, del decreto-legge n. 158/2012 citato in premessa, la fase di convalida delle domande di sperimentazione di fase I rimane a carico dell'ISS.

3. Le sperimentazioni cliniche di fase I e le sperimentazioni cliniche con prodotti per terapie avanzate con i relativi emendamenti sostanziali sono autorizzate con apposito provvedimento dall'AIFA.

4. Per tutte le sperimentazioni di fase II, III e IV, eccetto le sperimentazioni con prodotti per terapie avanzate di cui all'art. 9, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vige quanto disposto dall'art. 9 dianozi richiamato, fatte salve le eventuali obiezioni motivate entro il termine previsto dallo stesso art. 9, decorrente dalla data di invio della domanda tramite OsSC.

# I comitati etici nel tempo

D.M. 15 luglio 1997 - Recepimento  
GCP

Articolo 4 - Istituzione dei Comitati  
etici



**D.M. 18 marzo 1998** - Linee guida  
di riferimento per l'istituzione e il  
funzionamento dei Comitati etici.



Poi abrogato con l'entrata in  
vigore del **D.M. 12 maggio 2006**



**D.M. 8 febbraio 2013** - Criteri per la  
composizione e il funzionamento dei  
Comitati etici.



**Futuri decreti attuativi  
della Legge 3/2018**

# DM 17 dicembre 2004

Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria

- 11 articoli
- 2 allegati

È guardando l'**Articolo 1** che capiamo il perché lo definiamo "NO-PROFIT"

Il Promotore dovrà essere struttura o ente o istituzione pubblica [...] o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca **non a fini di lucro** o [...] persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali.

Comma 2 - lettera a)

[https://www.ajfa.gov.it/documents/20142/0/Decreto\\_Ministeriale\\_17dicembre2004.pdf/d7ea1e99-bada-9f79-fe09-e51b09da4bbf](https://www.ajfa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_17dicembre2004.pdf/d7ea1e99-bada-9f79-fe09-e51b09da4bbf)

E ancora, sempre in riferimento all'Articolo 1...

- Il Promotore non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'A.I.C. *Comma 2 - lettera b)*
- La proprietà dei dati relativi alla Sperimentazione, [...] e i suoi risultati appartengano [esclusivamente] al\_Promotore *Comma 2 - lettera c)*
- La Sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro *Comma 2 - lettera d)*

Nello specifico il D.M. prevede tra le altre

- Che il SSN copra i costi dei farmaci già in commercio e usati come da autorizzazione nella Sperimentazione Articolo 2 - comma 1
- Tutte le spese aggiuntive possono essere coperte da un fondo di ricerca o dai fondi per le sperimentazioni costituiti presso le aziende sanitarie... Articolo 2 - comma 2 e 3
- Esenzione pagamento degli oneri di valutazione dei C.E. e della A.C. Articolo 2 - comma 5

E ancora...

- La polizza assicurativa della Sperimentazione è ricompresa [[ove applicabile](#)] nell'ambito della copertura assicurativa [...] della struttura.

Articolo 2 - comma 4

- È ammesso l'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione da aziende farmaceutiche o comunque da terzi [[Previa comunicazione a C.E. e A.C. e documentato](#)] Articolo 2 - comma 6

**L'utilizzo del supporto o dei contributi di cui al comma 6, non deve modificare i requisiti e le condizioni di cui all'art. 1, né influenzare l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.**

3. I Direttori generali delle Aziende sanitarie locali e delle Aziende ospedaliere nonché gli organi di vertice delle strutture di cui alla lettera a), comma 1, art. 1, ove applicabile, adottano, secondo indicazioni delle regioni e province autonome, le necessarie misure affinché venga costituito un fondo per le sperimentazioni di cui all'art. 1 promosse dalla stessa struttura. Detto fondo può essere composto da finanziamenti afferenti alla struttura sanitaria, compresi quelli eventualmente provenienti dai contratti con le aziende farmaceutiche di cui al comma 6, art. 6 del decreto legislativo n. 211 del 2003, nonché da parte dei fondi provenienti dalle tariffe per il rilascio del parere unico del Comitato etico, per l'accettazione o il rifiuto di detto parere da parte di altri Comitati etici, per il rilascio dell'autorizzazione dell'Autorità competente locale di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), numero 1 e agli articoli 6 e 7, commi 1 e 3, rispettivamente, del decreto legislativo n. 211 del 2003.

3. 1. Nei casi di sperimentazioni multicentriche di cui all'art. 2, comma 1, lettera b) del decreto legislativo n. 211 del 2003, qualora siano presenti più strutture o persone delegate ai diversi compiti del promotore, deve essere individuato tra questi un unico promotore, come referente e responsabile per i compiti di farmacovigilanza e di comunicazione di inizio, termine, interruzione della sperimentazione nonché dei relativi risultati previsti dal decreto legislativo n. 211 del 2003, nonché per la presentazione della richiesta del parere unico del Comitato etico e di autorizzazione del Ministero della salute e dell'Istituto superiore di sanità nei casi di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), numeri 2) e 3) del decreto legislativo n. 211 del 2003. Il suddetto promotore unico ha l'obbligo di segnalare al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o al responsabile dello sviluppo del farmaco, gli eventi e le reazioni avverse di cui all'art. 16, commi 1 e 2, e di cui all'art. 17, commi 3 e 5 del decreto legislativo n. 211 del 2003.

# Allegato 1

## A. Tipologia di sperimentazione.

1. Sperimentazioni finalizzate non a interesse privato o a fini di lucro, ma per interesse pubblico.

2. Sperimentazioni connotabili come rilevanti per il miglioramento della pratica clinica e, come tali, parte integrante dell'assistenza sanitaria.

3. Sperimentazioni finalizzate non al medicinale in quanto tale o al suo sviluppo ma alle strategie terapeutiche.

es.

definire il miglior regime terapeutico (rischio/beneficio) di farmaci approvati;

miglioramento dell'uso terapeutico dei farmaci (es. stabilendo migliori protocolli terapeutici, individuando associazioni o usi sequenziali di farmaci o di farmaci più altri interventi - chirurgia, radioterapia - più efficaci ecc.).

4. Sperimentazioni rilevanti per la salute pubblica, con obiettivi:

di evidente beneficio per i pazienti e/o per il rapporto costo/efficacia del sistema sanitario;

in grado di offrire opportunità aggiuntive alle prospettive terapeutiche e di salute ai pazienti;

in grado di ottimizzare la qualità delle prestazioni assistenziali.

5. Sperimentazioni in cui l'obiettivo di reale miglioramento della pratica clinica sia garantito da:

la rilevanza del protocollo;

la particolarità della patologia;

la tipologia del trattamento.

## B. Requisiti.

1. Sperimentazioni la cui metodologia dia garanzia di affidabilità scientifica/metodologica e di oggettività dei risultati (controllate, preferibilmente randomizzate).

2. Sperimentazioni per le quali siano previste misure idonee per assicurare la qualità della loro esecuzione e dei dati prodotti; dette misure (fra le quali una forma di monitoraggio predefinita nel protocollo di ricerca, la cui estensione e tipologia deve essere commisurata all'obiettivo, finalità, complessità e caratteristiche della sperimentazione) possono essere:

*a) o ad hoc per la sperimentazione;*

*b) oppure previste dal sistema di qualità della struttura per le sperimentazioni promosse dalla struttura medesima.*

C. Schema di verifica della presenza delle condizioni previste dall'articolo del decreto.

Verifiche necessarie da parte dei CE per la connotazione di uno studio finalizzato al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non finalizzato a scopi commerciali relativi ai medicinali sperimentati:

# Allegato 2

## DICHIARAZIONE PUBBLICA SUL CONFLITTO DI INTERESSI

Nome: .....

Qualifiche: .....

Ente di appartenenza: .....

Si prega di elencare di seguito ogni eventuale interesse nell'industria farmaceutica (se necessario utilizzare più moduli).

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni:

tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono ugualmente soggette a dichiarazione;

lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica:

ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 5 anni, comprendente o meno benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

borse di studio o di ricerca istituite dall'industria;

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del proprio nucleo familiare (i componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone): .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data

## DM 21 dicembre 2007

Modalita' di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorita' competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico.

- 10 articoli
- 2 allegati
- 15 appendici

È un importante D.M. attuativo del D.lgs n. 211 del 24 giugno 2003 perché è una sorta di

**“Manuale operativo”**

che guida nei passaggi da compiere per le sottomissioni delle Sperimentazioni cliniche

**«Decreto CTA»**

[https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie\\_generale/originario](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario)

Tra le molte informazioni operative che illustra, tra le altre

- Spiega come sottomettere uno studio all'A.C. (Allegato 1) e ai Comitati Etici (Allegato 2) e come compilare le Appendici (dalla 5, la CTA form, alla 15)
- Riporta esempi di procedure operative: quando ad es. considerare un emendamento sostanziale o urgente. e a chi sottometterlo. (Appendice 4)
- Ribadisce la centralità dell'utilizzo dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) attraverso l'utilizzo delle Appendici

Lista delle appendici [“operative”]

- [Appendice 5](#) – Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai Comitati etici per la Sperimentazione Clinica dei medicinali ad uso umano.
- [Appendice 6](#) – Modello di comunicazione del Parere unico favorevole o sfavorevole
- [Appendice 7](#) – Modello di comunicazione di revoca del Parere unico
- [Appendice 8](#) – Modello di comunicazione al Promotore della decisione del Comitato etico del centro collaboratore relativa al Parere unico (accettazione o rifiuto o revoca dell'accettazione)
- [Appendice 9](#) – Modello di domanda di autorizzazione alle Autorità competenti e di parere ai Comitati etici per un emendamento sostanziale

Lista delle appendici [“operative”]

- [Appendice 10](#) – Modulo di dichiarazione apertura/ritiro del singolo centro clinico
- [Appendice 11](#) – Modulo di dichiarazione di conclusione della Sperimentazione nel singolo centro clinico
- [Appendice 12](#) – Modulo di dichiarazione di conclusione della Sperimentazione clinica
- [Appendice 13](#) – Informazioni al pubblico per il reclutamento dei soggetti dello studio e ulteriori procedure da comunicare ai Comitati etici
- [Appendice 14](#) – Contenuto delle informazioni ai soggetti
- [Appendice 15](#) – Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello Sperimentatore

# Determinazione AIFA 20 marzo 2008

Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.

- 2 articoli
- 1 allegati
- 2 appendici

L'**Articolo 2** istituisce il

**Registro nazionale degli Studi  
Osservazionali (RSO)**

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2008/03/31/08A02109/sg>

### Allegato 1 – Punto 1

Gli Studi Osservazionali, condotti secondo **Normale Pratica Clinica**, devono soddisfare quattro condizioni:

1. Il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni d'uso dell'A.I.C.;
2. La prescrizione del farmaco in esame deve essere parte della normale pratica clinica;
3. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente deve essere del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio;
4. Le procedure diagnostiche e valutative devono corrispondere alla pratica clinica corrente.

Tra gli altri punti dell'[Allegato 1](#)

[Punto 6](#) – Non vi è bisogno di Polizza assicurativa.

[Punto 7](#) – Pubblicazione dei risultati.

[Punto 9](#) – Elenco dei documenti da presentare (tra cui il modello per la dichiarazione di studi osservazionali [Appendice 1](#)).

[Appendice 2](#) - Fornisce un'importante "Tavola riassuntiva" che segnala se vi è bisogno o meno del Parere del C.E. (o notifica)

Inoltre viene specificato che:

**Non** sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica

# Determinazione AIFA 20 marzo 2008

## Tavola Riassuntiva

Tipologia di studi osservazionali	Copertura Assicurativa	Notifica al CE	Richiesta di approvazione al CE	Documentazione da inviare al CE per tutti gli studi osservazionali
<i>Studi di coorte prospettici</i>	NO	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dichiarazione del proponente sulla natura osservazionali dello studio (Appendice 1);</li> <li>• Protocollo;</li> <li>• Lista delle informazioni da raccogliere;</li> <li>• Dettagli riguardanti il responsabile e la sede in cui si svolgerà lo studio, al fine di consentire eventuali accertamenti ispettivi;</li> <li>• Lista dei centri partecipanti e relativi responsabili (nell'ipotesi di studi multicentrici)</li> <li>• Eventuali costi aggiuntivi derivanti dalla conduzione dello studio e relativa copertura;</li> <li>• Identificazione delle fonti di finanziamento;</li> <li>• Nota informativa al soggetto e modulo di consenso al trattamento dei dati personali*;</li> <li>• Descrizione delle procedure messe in atto per garantire la confidenzialità delle informazioni;</li> <li>• Proposta di convenzione con riferimento particolare agli aspetti finanziari (se previsto).</li> <li>• Eventuali compensi previsti per il responsabile dello studio nonché per gli sperimentatori coinvolti</li> <li>• Lettera informativa al medico curante (ove applicabile).</li> </ul>
<i>Altri studi osservazionali</i> a) studi di coorte retrospettivi b) studi caso-controllo c) studi solo su casi ("case cross-over" e "case series") d) studi trasversali e) studi di appropriatezza	NO	SI	NO	

\* riguarda solo gli studi nei quali vi sia un rapporto diretto con i soggetti

Sono da considerare procedure di pratica clinica corrente anche:

- 1) le visite di follow up purché sostanzialmente corrispondenti alla pratica clinica corrente o a quanto prescritto da linee guida nazionali e/o internazionali;
- 2) la somministrazione di questionari, interviste, diari, indagini di economia sanitaria e farmacoeconomia, valutazioni soggettive da parte del soggetto sul proprio stato di salute, scale di valutazione ed esami ematochimici\*, il cui uso sia giustificato dal rationale dello studio. Non sono considerati studi osservazionali quelli in cui gli esami siano finalizzati a studi di farmacogenetica e/o farmacogenomica.

## EDITORIAL

The increasing need for a new Italian legislation to facilitate execution of observational studies assuring ethics and the highest standards of scientific and methodological quality

Carlo Petrini<sup>1</sup>, Giovanni Fiori<sup>2</sup>, Gualberto Gussoni<sup>3</sup>, Sara Cazzaniga<sup>4</sup>, Giovanni Corrao<sup>5</sup>, Valeria Lovato<sup>6</sup>, Dario Manfellotto<sup>7</sup>, Francesca Mastromauro<sup>8</sup> and Alessandro Mugelli<sup>9</sup>



## DM 14 luglio 2009 – Polizze Assicurative

Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

- 6 articoli
- 1 allegato

Il Promotore deve presentare al C.E. [...] un certificato assicurativo [per lo] studio interventistico proposto a copertura della **Responsabilità Civile** sua e degli Sperimentatori. *Articolo 1 comma 1*

Inoltre vengono stabiliti:

Il termine per la manifestazione dei danni: almeno 24 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione.

Il termine per la presentazione di richieste di risarcimento: almeno 36 mesi dalla data di conclusione della sperimentazione. *Articolo 1 comma 3*

Per le sperimentazioni su minori almeno 10 anni, tempo necessario per la verifica di un normale sviluppo psico-fisico *Articolo 1 – comma 4*

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto\\_Ministeriale\\_14luglio2009.pdf/639f82b4-1ab9-4fd3-de42-c1b5d7748115](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Decreto_Ministeriale_14luglio2009.pdf/639f82b4-1ab9-4fd3-de42-c1b5d7748115)

Articolo 2 - comma 2

Stabilisce cosa copre la copertura assicurativa: la morte, tutte le menomazioni permanenti e/o temporanee dello stato di salute, i danni patrimoniali correlati.

E i massimali di risarcimento. Sempre un 1.000.000 € per persona ma diversi per protocollo a seconda del numero dei soggetti coinvolti (pazienti)

fino a 50	5.000.000 €
da 50 a 200	7.500.000 €
oltre i 200	10.000.000 €

### Articolo 3

1.I Promotori delle Sperimentazioni [No-Profit] hanno l'obbligo di estendere la propria copertura assicurativa prevista per l'attività assistenziale della propria struttura o di munirsi, eventualmente tramite una ulteriore polizza, di una **specific**a copertura assicurativa per la responsabilità civile.

1.Nel caso di Sperimentazioni [No-profit ] multicentriche [...] ogni centro partecipante può fare riferimento alla propria copertura assicurativa.



**Agenzia sanitaria e  
sociale regionale**

## Normativa per la ricerca

### Normativa per la ricerca

- > [Studi clinici farmacologici](#)
- > [Indagini cliniche con dispositivi medici](#)
- > [Studi no-profit](#)
- > [Studi osservazionali](#)
- > [Studi di genetica](#)
- > [Privacy nella ricerca](#)
- > [Stipula dei contratti](#)
- > [Principali carte etiche](#)
- > [Altra normativa utile](#)

[https://assr.regione.emilia-romagna.it/impostazioni/leggi/3?fbclid=IwAR1mxYugm\\_W75ED6vIJMg9viUxPvtf\\_mmKVaihPGeRacezMh5HgbhRBum8](https://assr.regione.emilia-romagna.it/impostazioni/leggi/3?fbclid=IwAR1mxYugm_W75ED6vIJMg9viUxPvtf_mmKVaihPGeRacezMh5HgbhRBum8)

# Novita' della Normativa



## LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019)

*(GU n.25 del 31-1-2018)*

Vigente al: 15-2-2018

# Cosa sostituiscono?



Direttiva 2001/20/CE





## Studio Multicentrico Internazionale



# Novità



- **Unico punto di ingresso** per le sottomissioni (Portale Europeo) e unico Data Base Europeo
- **Unica decisione** Europea
- Scelta da parte dello Sponsor di uno “**Stato Membro Relatore**” chiamato a coordinare la procedura di valutazione
- **Procedura coordinata di valutazione** da parte degli Stati membri
- **Tempi certi, rapidi e ben scanditi**
- Maggiore **collaborazione transnazionale** per test clinici su larga scala

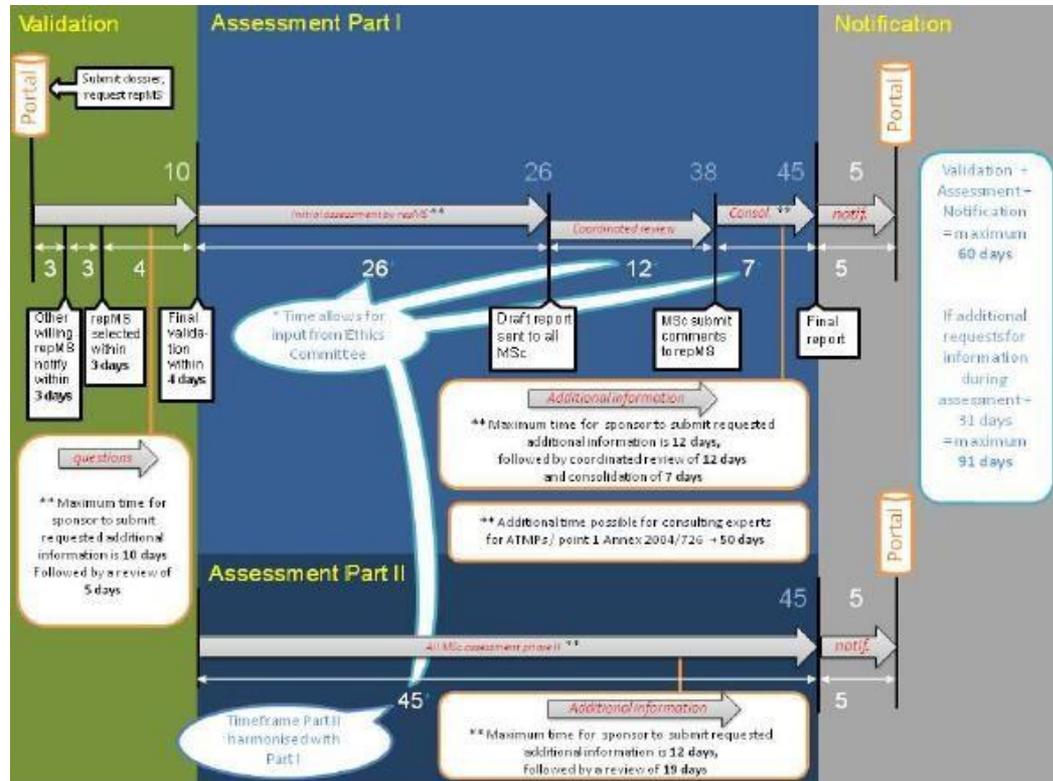
- Maggiore **trasparenza** sulle informazioni e risultati
- Risultati disponibili anche nella **versione per il pubblico**
- Previste **sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza**
- Considerate **altre popolazioni vulnerabili** (minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento, persone private della libertà personale)
- Possibilità di **co-sponsorizzazione**
- **Obbligo** per gli Stati Membri di garantire l’esistenza **di sistemi di risarcimento danni**
- **Assenza di norme sui Comitati Etici** (libera scelta degli Stati Membri)

# Novità



=





Sandra Petraglia – Master in discipline regolatorie del farmaco



L' Italia è pronta?



# Legge Lorenzin (3/2018)

**LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3**

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali  
nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e  
per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019)

*(GU n.25 del 31-1-2018)*

---

Vigente al: 15-2-2018

**CLASSE I**  
(rischio basso)

*Strumenti chirurgici riutilizzabili*

*Bande elastiche*

*Guanti monouso*



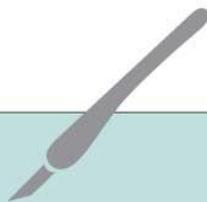
**CLASSE II A**  
(rischio moderato)

*Materiali dentari*

*Ausili per l'udito*

*Lenti a contatto*

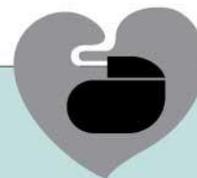
*Dispositivi diagnostici a ultrasuoni*



**CLASSE II B**  
(rischio moderato)

*Pacemakers*

*Defibrillatori automatici esterni*



**CLASSE III**  
(rischio elevato)

*Cateteri cardiaci*

*Protesi artificiali*

*Stent coronarici*

*Materiali impiantabili assorbibili per suture chirurgiche*

*Valvole cardiache*

*impianti mammari*





# **Medical Devices Regulation**

# **EU MDR**



