

DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA
Ufficio Sperimentazione Cliniche dei Medicinali
ed Uso Speciale di Farmaci Non Autorizzati

Decreto Ministeriale 18 marzo 1998, recante modalità per l'esenzione dagli accertamenti, di cui al Decreto del Presidente della Repubblica n° 754 del 21 settembre 1994, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche (pubblicato sulla G.U. n. 122 del 28 maggio 1998).

IL MINISTRO

VISTI i Decreti del Ministro della Sanità 28 luglio e 25 agosto 1977, pubblicati rispettivamente nella G.U. 9 agosto 1977, n° 216, e 1° settembre 1977, n° 238;

VISTO l'art. 6, comma 1, lettera c, della legge 23 dicembre 1978, n° 833;

VISTE le direttive del Consiglio delle Comunità Europee del 28 marzo 1983, n° 83/189/CEE, e del 22 marzo 1988, n° 88/182/CEE, pubblicate sulla G.U. delle Comunità europee, rispettivamente, n° L. 109/8 del 26 aprile 1983 e n° 88/182/CEE del 22 marzo 1988, che prevedono una procedura d'informazione nel settore delle norme e delle regolamentazioni tecniche;

VISTO l'art. 2 del Decreto del Ministro della Sanità 4 dicembre 1990, pubblicato nella G.U. 21 dicembre 1990, n° 297;

VISTO l'art. 8, comma 11, del Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n° 178, pubblicato nella G.U. 19 giugno 1991, n° 139;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla G. U. 15 giugno 1992, n° 139;

VISTO l'art. 108 del Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n° 230;

VISTO l'art. 1, comma 1, lettera c, del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754;

VISTA la Circolare Ministeriale n° 8 del 10 luglio 1997, pubblicata sulla G.U. 21 luglio 1997, n° 168, concernente la sperimentazione clinica dei medicinali;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla G.U. n° 191 del 18 agosto 1997, con il quale sono state recepite le Linee Guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

VISTA la proposta di direttiva n° 97/0197 del Parlamento Europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, presentata dalla Commissione il 3 settembre 1997;

VISTA la nota della Commissione Europea del 13 novembre 1997 n° III/E/3/PHB/ivD(97), con la quale viene comunicato al Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, l'avviso che non sia necessaria la notifica del presente Decreto alla Commissione europea nel quadro della procedura istituita dalla direttiva 83/189/CEE;

RAVVISATA la necessità di adottare procedure che garantiscano nel modo più efficace la tutela di coloro che, previa espressione del consenso informato, partecipano alle sperimentazioni, consentendo, allo stesso tempo, la realizzazione tempestiva delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

CONSIDERATO che dette procedure debbono ispirarsi a criteri di semplificazione e decentramento tali da evitare ogni duplicazione di valutazione da parte del Ministero della Sanità e dei Comitati etici nonché tali da definire diversi livelli di responsabilità per i citati organismi;

CONSIDERATA altresì l'opportunità di garantire un coordinamento nazionale, limitatamente alle sperimentazioni le cui implicazioni di sanità pubblica rivestano aspetti particolarmente problematici o di emergenza, tramite l'istituzione di un Comitato etico nazionale per le sperimentazioni, la cui composizione sarà stabilita con separato decreto, fatte comunque salve le competenze e le prerogative dei Comitati etici delle strutture che partecipano a tali sperimentazioni;

RILEVATO che per la semplificazione delle procedure di autorizzazione della sperimentazione dei farmaci di nuova istituzione e dei relativi accertamenti di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754, dovrà procedersi ai sensi dell'articolo 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n° 59, in relazione a quanto previsto dal numero 111 dell'allegato 1 alla medesima legge;

VISTO il parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità, Sezione V, nella seduta del 21 maggio 1997;

VISTO il parere della Commissione Unica del Farmaco del 25 giugno 1997, concernente le modalità per l'esenzione dagli accertamenti di cui al Decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 1994, n° 754, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche;

VISTO il Decreto del Ministro della Sanità 18 marzo 1998, recante le Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici.

RITENUTO, nelle more dell'iter di approvazione della citata proposta di Direttiva n° 97/0197, di adottare, tenuto conto dei summenzionati pareri espressi dal Consiglio Superiore di Sanità e dalla Commissione Unica del Farmaco, disposizioni concernenti la sperimentazione di medicinali diversi da quelli richiamati nel citato art. 1, comma 1, lettera c), del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754, fatte salve eventuali successive modifiche rese necessarie dall'approvazione della normativa comunitaria attualmente in corso d'esame;

D E C R E T A

Art. 1

1. Il presente Decreto si applica alla sperimentazione clinica dei medicinali diversi da quelli di nuova istituzione di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754. Nei confronti dei medicinali di nuova istituzione continuano ad applicarsi, fino all'emanazione del relativo regolamento prevista dall'articolo 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n° 59, le disposizioni del Decreto Ministeriale 28 luglio 1977, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 216 del 9 agosto 1977, rettificato con Decreto Ministeriale 25 agosto 1977, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 238 del 1° settembre 1977.
2. Non sono sottoposti alla disciplina del Decreto Ministeriale 28 luglio 1977, richiamato al comma 1, i medicinali per i quali sono disponibili sufficienti dati sulla qualità e sulla sicurezza d'impiego nell'uomo in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica.
3. La sussistenza dei requisiti di cui al comma 2 viene accertata da parte del Comitato etico competente secondo la procedura di cui all'art. 2 oppure da parte del Ministero della Sanità secondo la procedura di cui all'art. 3.
4. Nulla è mutato per quanto riguarda i medicinali impiegati nelle sperimentazioni di cui al Decreto Ministeriale 4 dicembre 1990 e di cui all'art. 108 del Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n° 230.

Art. 2

1. Qualora il medicinale che si intende sottoporre a sperimentazione rientri in una o più delle fattispecie elencate nell'allegato 1 e non rientri in nessuna delle fattispecie di cui all'allegato 2 del presente Decreto, l'esenzione di un medicinale dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione, viene richiesta dal proponente della sperimentazione stessa alla struttura sanitaria interessata, che sottopone la domanda al Comitato etico locale.
2. Nell'ipotesi prevista dal comma 1, la domanda viene presentata in conformità alle modalità stabilite con la Circolare Ministeriale 10 luglio 1997 n° 8, unitamente alla dichiarazione del proponente relativa alla ricorrenza dei requisiti previsti dal comma 2 dell'art. 1 e dal comma 1 del presente articolo.
3. Ai fini del presente Decreto, per Comitato etico locale si intende il Comitato etico della struttura sanitaria di cui all'art.2 del D.M. 27 aprile 1992, nella quale si chiede di svolgere la sperimentazione, se trattasi di sperimentazione monocentrica, o della struttura di cui al citato art. 2 del D.M. 27 aprile 1992, nella quale opera lo sperimentatore coordinatore, per le sperimentazioni multicentriche; in assenza di Comitato etico nell'ambito della struttura nella quale si intende svolgere la sperimentazione, si fa riferimento al Comitato della Regione o della Provincia Autonoma, ove esistente, o a quella di una struttura pubblica appositamente individuato dalla Regione o Provincia autonoma.

4. I Comitati etici di cui al comma 3 devono essere in possesso dei requisiti minimi e devono operare secondo le procedure previste dalle “Linee Guida dell’Unione Europea di Buona Pratica Clinica” di cui al D.M. 15 luglio 1997 richiamato in premessa, tenendo conto anche delle Linee Guida di riferimento per l’istituzione e il funzionamento dei Comitati etici di cui al D.M. 18 marzo 1998.
5. I Comitati etici si pronunciano entro 60 giorni dalla ricezione della domanda.
6. Le deliberazioni del Comitato etico su ciascuna domanda di cui al comma 1 vengono notificate per iscritto dal responsabile della struttura sanitaria o di ricerca interessata al richiedente e, per conoscenza, al Ministero della Sanità, entro 30 giorni dalla decisione stessa. La delibera deve contenere, separatamente, il giudizio sulla notorietà del farmaco e le valutazioni di competenza del Comitato etico ai sensi delle “Linee Guida dell’Unione Europea di buona pratica clinica”.
7. Qualora il Comitato etico ritenga che il medicinale debba essere sottoposto agli accertamenti di cui all’art. 1, comma 1, lettera c) del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754, il proponente la sperimentazione può, entro trenta giorni dalla ricezione della deliberazione del Comitato etico, chiedere al Ministero della Sanità che la questione venga esaminata dal Comitato etico nazionale.

Art. 3

1. Nei casi elencati nell’allegato 2, nonché nei casi in cui non ricorra alcuna delle condizioni elencate nell’allegato 1, l’esenzione dagli obblighi di cui all’art. 1, comma 1, viene richiesta dal proponente della sperimentazione al Ministero della Sanità - Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza.
2. Le domande di cui al comma 1 sono presentate dal proponente in conformità alla Circolare Ministeriale 10 luglio 1997, n° 8, unitamente alla dichiarazione relativa alla sussistenza dei requisiti previsti dal comma 2 dell’art. 1 e dal comma 1 del presente articolo.

Art. 4

1. E’ consentito di presentare una sola domanda per ottenere un identico giudizio di notorietà per un dato medicinale.
2. Nel presentare una domanda di esenzione dagli accertamenti di cui al presente Decreto, il proponente deve comunque allegare eventuali esiti sfavorevoli all’esenzione sullo stesso medicinale, anche se per sperimentazioni diverse, comunque espressi dalle autorità competenti nei 12 mesi precedenti alla presentazione della domanda.

Art. 5

1. Nulla è mutato nel merito delle procedure adottate dai responsabili delle strutture sanitarie e di ricerca per autorizzare l’effettuazione delle sperimentazioni cliniche, salvo il fatto che dette

autorizzazioni possono intervenire solo previa acquisizione del giudizio di notorietà e del parere favorevole nel merito del Comitato etico competente.

Art. 6

1. E' istituito, presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, il Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.
2. Il Comitato:
 - a) esprime giudizio sulla notorietà del farmaco nelle ipotesi disciplinate dagli articoli 2, comma 7, e 3;
 - b) coordina le valutazioni etico-scientifiche di sperimentazioni multicentriche di rilevante interesse nazionale, su incarico espressamente conferito dal Ministro della Sanità;
 - c) svolge gli ulteriori compiti specificati nel Decreto del Ministro della Sanità di costituzione dell'organo.

Art. 7

1. Presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità sono istituiti:
 - a) il registro dei Comitati etici;
 - b) il registro dei giudizi di notorietà dei medicinali di non nuova istituzione;
 - c) il registro delle sperimentazioni.
2. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera a), i responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca, di cui all'art. 2, trasmettono entro 60 giorni dalla entrata in vigore del presente Decreto, oppure entro 30 giorni dalla costituzione dei Comitati stessi, al Ministero della Sanità copia della delibera di istituzione del Comitato.
3. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera b) il responsabile della struttura sanitaria o di ricerca trasmette al Ministero della Sanità copia della decisione ai sensi dell'art. 2, comma 6.
4. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera c), il proponente la sperimentazione trasmette al Ministero della Sanità, entro 30 giorni dall'arruolamento del 1° paziente per ciascun centro, copia del giudizio di notorietà, nonché le informazioni di cui all'allegato 2a, corredato dello schema riassuntivo 1bis, nonché, quando applicabili, le informazioni di cui agli allegati 2b, 2c, 2d, 2e, 4bis 4a, 4b, 4c, 4d, 4e della richiamata Circolare Ministeriale 10 luglio 1997 n° 8.
5. I proponenti le sperimentazioni sono tenuti a trasmettere al Ministero della Sanità, dietro richiesta, copia della documentazione presentata a livello locale per ottenere il giudizio di notorietà sul medicinale o l'autorizzazione alla sperimentazione.

6. Il Ministero della Sanità effettua, a campione, la vigilanza sulle modalità di istituzione e di funzionamento dei Comitati etici nonché sulle attività svolte dagli stessi nell'ambito della materia disciplinata dal presente Decreto e dal Decreto 15 luglio 1997.

Art. 8

Le strutture sanitarie o di ricerca istituiscono:

- a) il registro dei giudizi di notorietà dei medicinali di non nuova istituzione rilasciati dalla medesima struttura;
- b) il registro delle sperimentazioni cliniche dei medicinali autorizzate ai sensi del Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 e del presente Decreto.

Detti registri sono tenuti a disposizione per le attività di vigilanza del Ministero della Sanità.

Art. 9

1. Le domande di riconoscimento di medicinali di non nuova istituzione, già presentate al Ministero della Sanità, per le quali il Ministero non abbia, entro la data di entrata in vigore del presente Decreto, completata la relativa valutazione e che non permangano, ai sensi del presente Decreto, di competenza del Ministero della Sanità, debbono essere presentate in copia dai proponenti alle strutture sanitarie o di ricerca, previa eventuale integrazione anche ai sensi dell'art. 4 comma 2, ai fini del rilascio del giudizio sulla notorietà del medicinale da parte dei relativi Comitati etici locali. Fanno eccezione le domande per le quali il Ministero ha comunicato al proponente di aver richiesto gli accertamenti dell'Istituto Superiore di Sanità di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n° 754; la decisione su dette domande resta nella competenza del Ministero della Sanità.
2. Ai fini dell'ulteriore trattazione da parte del Ministero della Sanità, le domande che restano di competenza del Ministero stesso sono confermate, da parte dei proponenti, entro 30 giorni dalla entrata in vigore del presente Decreto.
3. Fatte salve eventuali diverse determinazioni del Ministero della Sanità, in relazione alle caratteristiche dei singoli medicinali, a decorrere dal 1° ottobre 1998, il giudizio di notorietà per il riconoscimento di medicinali di non nuova istituzione può essere utilizzato per un periodo di 3 anni.

Art. 10

1. Il Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 è integrato come segue:

a) dopo il comma 4 dell'art. 3 è inserito il seguente comma 5:

“5. in caso di valutazione sfavorevole di una sperimentazione da parte di un Comitato etico, e di una ulteriore nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, anche se modificata in una o

più parti, è fatto obbligo al richiedente di allegare alla domanda copia/e dell'esito della/e precedente/i valutazione/i”;

b) alla fine del comma 2 dell'art. 4 è inserito il seguente periodo:

“e purché istituito ed operante nell'ambito di una struttura pubblica”.

2. L'allegato 2 al Decreto Ministeriale 15 luglio 1997 è integrato dall'allegato 3 del presente Decreto.

3. Il presente Decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

IL MINISTRO

18 MAR. 1998

ALLEGATO 1

Condizioni per le quali il giudizio di notorietà sui medicinali di non nuova istituzione deve essere richiesto ai Comitati etici ai fini della esenzione dagli accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del D.P.R. n. 754 21 settembre 1994.

L'esenzione dagli accertamenti da espletare da parte dell'Istituto Superiore di Sanità sulla innocuità e la composizione del medicinale prima della sperimentazione sull'uomo, deve essere richiesta al comitato etico locale nei casi in cui il proponente dichiara, documentandolo:

- a) che per il medicinale sono disponibili sufficienti dati relativi alla qualità ed alla sicurezza nell'uomo, in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica;
- b) che il medicinale rientra in una o più delle condizioni di affidabilità di cui al successivo punto I, nell'ambito delle specifiche previste dal successivo punto II.

I) CONDIZIONI DI AFFIDABILITA' per i medicinali da utilizzare nelle sperimentazioni di Fase II,III, Bioequivalenza e Biodisponibilità:

- a) il medicinale è già autorizzato all'immissione in commercio in uno o più Paesi di cui al punto III;
- b) il medicinale è già stato sottoposto a sperimentazione completata di fase uguale o precedente a quella proposta, con risultati favorevoli, in uno o più Paesi di cui al punto III;
- c) il medicinale è stato esplicitamente autorizzato, per una sperimentazione di fase uguale a quella che si propone, dalla struttura centrale di uno o più Paesi di cui al punto III;
- d) il medicinale è già stato utilizzato con risultati favorevoli, dando prova di qualità e sicurezza nell'uomo, in rapporto alle indicazioni terapeutiche proposte, come comprovato da dati della letteratura scientifica internazionale;

Il punto d) è limitato alle sperimentazioni proposte da strutture universitarie, istituzioni pubbliche di ricerca, istituti pubblici di ricovero e cura a carattere scientifico e alla valutazione di Comitati etici di dette strutture, con la clausola che i risultati non verranno utilizzati a fini dell' A.I.C.

(segue allegato 1)

II) SPECIFICHE DELLE CONDIZIONI DI AFFIDABILITA' DI CUI AL PUNTO I

Quanto elencato al punto I deve riferirsi a medicinali che nella sperimentazione proposta vengano utilizzati con le seguenti caratteristiche **rispetto alle sperimentazioni o alle autorizzazioni elencate al punto I medesimo** :

- a) indicazione uguale; se diversa purchè supportata da dati clinici adeguati anche di fase I o II;
- b) dosaggio, posologia e durata del trattamento uguali; se differenti, purchè supportati da dati clinici adeguati anche di fase I o II;
- c) associazioni uguali;
- d) eccipienti anche diversi purchè già utilizzati nell'uomo;
- e) coloranti e aromi anche diversi purchè conformi a quanto previsto rispettivamente dal Decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209 e dal Decreto legislativo 25 gennaio 1992, n. 107;

f) stessa via di somministrazione; se diversa purchè supportata da dati clinici adeguati anche di fase I o II.

III) PAESI RICHIAMATI AL PUNTO I

- a) Paesi aderenti allo Spazio Economico Europeo di cui alla Legge 8 luglio 1993 n.300:
“Ratifica ed esecuzione dell’accordo per lo Spazio economico europeo”
pubblicata sulla G.U. 16 agosto 1993 n. 391;
- b) Australia, Canada, Nuova Zelanda, Stati Uniti d’America.

ALLEGATO 2

Condizioni per le quali il giudizio di notorietà sui medicinali di non nuova istituzione deve essere richiesto al Ministero della Sanità ai fini della esenzione dagli accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del D.P.R. n. 754 21 settembre 1994.

L'esenzione dagli accertamenti da espletare da parte dell'Istituto Superiore di Sanità sulla innocuità e la composizione del medicinale prima della sperimentazione sull'uomo deve essere richiesta al Ministero della Sanità nei casi in cui il proponente dichiara, documentandolo:

- 1) che per il medicinale sono disponibili sufficienti dati relativi alla qualità ed alla sicurezza nell'uomo, in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica;
- 2) che il medicinale proposto per la sperimentazione non rientra nelle condizioni di cui all'allegato 1;

oppure

che trattasi di ricorso al Ministero, avverso ad un parere del Comitato etico competente ritenuto illegittimo o errato, ai sensi dell'art. 2 comma 7;

oppure

che trattasi di uno dei seguenti casi:

- a) Medicinali per terapia genica e vaccini genici
- b) oligonucleotidi antisense e ribozimi
- c) Medicinali per terapie cellulari somatiche
- d) Radiofarmaci
- e) Sostanze stupefacenti o psicotrope
- f) Medicinali per il trattamento delle farmacotossico-dipendenze
- g) Medicinali per la fecondazione/riproduzione assistita