

**N. 133**

## **ATTO DEL GOVERNO**

### **SOTTOPOSTO A PARERE PARLAMENTARE**

Schema di decreto legislativo recante: «Recepimento della direttiva 2005/28/CE relativa ai principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali»

*(Parere ai sensi dell'articolo 1, commi 3 e 4, della legge 25 gennaio 2006, n. 29)*

---

**(Trasmesso alla Presidenza del Senato il 2 agosto 2007)**

---



*Il Ministro  
per i rapporti con il Parlamento  
e le riforme istituzionali*

DRP/I/D – XV 72/07

Roma, li 2 agosto 2007

*loro Presidente,*

Le trasmetto, al fine dell'espressione del parere da parte delle competenti Commissioni parlamentari, lo schema di decreto legislativo recante: "Recepimento della direttiva 2005/28/CE relativa ai principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali".

In considerazione dell'imminente scadenza della delega, Le segnalo, a nome del Governo, l'urgenza dell'esame del provvedimento da parte delle competenti Commissioni parlamentari.

Cordiali saluti

Vannino Chiti  
*Vannino Chiti*

-----  
Sen.  
Franco MARINI  
Presidente del  
Senato della Repubblica  
ROMA

## RELAZIONE ILLUSTRATIVA

### DECRETO LEGISLATIVO DI RECEPIMENTO DELLA DIRETTIVA 2005/28/CE DELLA COMMISSIONE EUROPEA CHE STABILISCE I PRINCIPI E LE LINEE GUIDA DETTAGLIATE PER LA BUONA PRATICA CLINICA RELATIVA AI MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE A USO UMANO NONCHE' AI REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE O IMPORTAZIONE DI TALI MEDICINALI

La direttiva stabilisce disposizioni in materia di principi e linee guida dettagliate di buona pratica clinica (Good Clinical Practice: GCP) nella progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti delle sperimentazioni cliniche, nonché in materia di produzione e importazione di medicinali sperimentali e in materia di documentazione relativa alla sperimentazione clinica, all'archiviazione, alle idoneità degli ispettori e alle procedure di ispezione per la verifica dell'applicazione delle norme di buona pratica clinica alle sperimentazioni. Tali disposizioni sono stabilite dalla Direttiva 2005/28 della Comunità europea, in conformità a quanto previsto dalla Direttiva 2001/20 sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali, recepita con Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

Pertanto come le Direttiva 2001/20 e 2005/28 sono strettamente correlate e coerenti tra loro, così il D. L.vo 211/2003 e il presente decreto legislativo debbono essere strettamente correlati e coerenti tra loro, e per tale motivo sono previste alcune modifiche del D. L.vo 211/2003.

In particolare:

**Il Capo I** stabilisce definizioni e campo di applicazione; le definizioni dei termini in comune con il D. L.vo 211/2003 sono da quest'ultimo mutate; nel caso di definizioni modificate (es. promotore), con il presente D. Lvo, viene modificata coerentemente anche la definizione del D. L.vo 211/2003, nel Capo VII del presente D. Lvo.

**L'articolo 1** riporta le definizioni dei termini che sono utilizzati nel decreto legislativo; essendo autoesplicative non vengono commentate. E' da sottolineare la definizione di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice: GCP), termine dominante del D. L.vo, essendo l'oggetto della Direttiva che si recepisce, tale definizione viene di seguito riportata *"La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere*

*osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani”.*

E' da sottolineare anche la definizione di «promotore della sperimentazione», che si riferisce sia a strutture private (Industria farmaceutica) che a strutture pubbliche (in sintesi tale definizione fa riferimento a società, istituzioni oppure organismi che si assumono la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica).

L'articolo 2 al comma 1 stabilisce che le disposizioni contenute nel decreto riguardano principi e linee guida dettagliate di buona pratica clinica nella progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti delle sperimentazioni cliniche, nonché in materia di produzione e importazione di medicinali sperimentali e in materia di documentazione relativa alla sperimentazione clinica, all'archiviazione, alle idoneità degli ispettori e alle procedure di ispezione per la verifica dell'applicazione delle norme di buona pratica clinica alle sperimentazioni.

Si sottolinea che il rispetto della buona pratica clinica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.

Il comma 2 precisa che il presente decreto non si applica alle sperimentazioni non interventistiche, cioè quelle nelle quali lo studio, detto osservazionale, viene compiuto su pazienti che già sono stati trattati nell'ambito della normale pratica clinica con un certo medicinale (studio osservazionale retrospettivo); oppure su pazienti per i quali la prescrizione del medicinale è indipendente dal fatto che se ne vogliano studiare alcuni effetti; in altre parole su pazienti che comunque verrebbero trattati con tale medicinale, (che non è sperimentale ed ha una autorizzazione al commercio), secondo la normale pratica assistenziale. Si precisa che lo studio non interventistico non è sinonimo di sperimentazione a fini non industriali; cioè lo studio non interventistico o osservazionale può essere sia a fini industriali che non industriali.

**Il Capo II** stabilisce disposizioni relative alla buona pratica clinica nella progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti delle sperimentazioni cliniche.

**La sezione 1** è relativa alla buona pratica clinica.

L'articolo 3 elenca i principi di buona pratica clinica da osservare nella conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali integrando quelli stabiliti dalla Direttiva con alcuni principi già parte del documento EMEA CPMP/ICH/135/95, documento peraltro già introdotto a livello nazionale con il decreto del Ministro della salute 15 luglio 1997 *“Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”*. Tali principi debbono essere pertanto seguiti nell'esecuzione di qualsiasi tipologia di

sperimentazione clinica dei medicinali, sia essa a fini industriali (registrazione di farmaci), che non a tali fini.

Il rispetto di tali principi fornisce garanzie di carattere etico, di carattere scientifico e di carattere tecnico e metodologico nella esecuzione delle sperimentazioni.

L'articolo 4, al comma 1, stabilisce che tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, vengano progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica di cui all'art. 3.

Il comma 2 stabilisce che le linee guida dettagliate di buona pratica clinica, da osservare nelle sperimentazioni, sono quelle stabilite dal presente decreto legislativo nonché dall'allegato 1 al richiamato D.M. 15 luglio 1997; l'obbligo di seguire tale allegato non vige per le sperimentazioni a fini non industriali (cioè quelle che non hanno obiettivi di registrazione del farmaco).

Nel comma 3 si precisa infatti che le sperimentazioni a fini non industriali debbono seguire le linee dettagliate di buona pratica clinica di cui al presente decreto e debbono solamente *"tenere conto"* (cioè senza obbligo tassativo di seguirle dettagliatamente) delle indicazioni dell'allegato 1 al richiamato D.M. 15 luglio 1997 che riporta appunto i dettagli GCP.

**La sezione 2** è relativa al Comitato etico.

Come è noto il Comitato etico ha l'obbligo di esprimere il proprio parere prima dell'avvio di ogni sperimentazione. Tale parere è obbligatorio e vincolante, pertanto in mancanza di parere, o in presenza di parere non favorevole la sperimentazione non può essere autorizzata.

L'articolo 5, al comma 1, stabilisce che ciascun Comitato etico (di cui all'articolo 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, relativo alle sperimentazioni cliniche dei medicinali) adotta le procedure necessarie all'applicazione dei requisiti stabiliti, in particolare, negli articoli 6, 7 e 8 del medesimo decreto legislativo (cioè gli articoli relativi, rispettivamente, ai compiti e responsabilità Comitato etico, al parere unico rilasciato dal Comitato etico e alle modalità di presentazione della domanda per il parere del Comitato etico) e quelle necessarie all'applicazione di quanto stabilito dal decreto del Ministro della salute 12 maggio 2006 *"Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"*, che stabilisce tutti i compiti e le responsabilità dei Comitati etici.

Al comma 2 si stabilisce che i Comitati etici conservano i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica, di cui al Capo IV del presente decreto, per almeno sette anni dopo il completamento della sperimentazione stessa, stante la necessità, a livello ispettivo, di compiere

verifiche anche dopo diversi anni dalla conclusione della sperimentazione, sia per motivi di registrazione del farmaco che per richieste all'AIFA da parte di organi giudiziari, considerati i tempi previsti dalla istruttoria delle indagini dell'autorità giudiziaria.

Il comma 3 prevede che la trasmissione delle informazioni tra i Comitati etici e tra i Comitati etici e le autorità competenti sia parte integrante dei compiti dei Comitati etici e sia svolta tramite l'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche dell'Agenzia Italiana del Farmaco (già previsto dall'articolo 11, comma 4 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica. L'Osservatorio Nazionale infatti già da diversi anni garantisce lo scambio di informazioni tra i Comitati etici tra loro e con l'AIFA tramite una rete telematica dedicata alla raccolta dei dati sulle sperimentazioni. Non sono necessarie spese aggiuntive trattandosi di attività già in essere in maniera sistematica e ormai consolidata.

**La sezione 3** è relativa al promotore.

Come indicato nelle definizioni, il promotore delle sperimentazioni è la struttura (o persona, solo in particolari casi) che si assume la responsabilità di avviare la sperimentazione e di condurla correttamente seguendo le norme vigenti e le GCP.

L'articolo 6, al comma 1 stabilisce che, con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, da emanarsi entro 180 giorni dall'entrata in vigore del presente decreto legislativo, siano stabiliti i requisiti minimi necessari per garantire la qualità delle sperimentazioni svolte in Italia, di cui debbono essere in possesso i promotori delle sperimentazioni a fini industriali. In tal modo si vuole che tutti i promotori delle sperimentazioni raggiungano almeno un livello minimo di qualità, ritenuto accettabile, nella conduzione delle sperimentazioni. Allo stato attuale il D. L.vo 211/2003 prevede che vengano stabiliti requisiti minimi solamente per le organizzazioni private alle quali il promotore può delegare le sue funzioni ai sensi dell'art. 20 del suddetto decreto.

Allo stato attuale non si prevedono requisiti minimi per i promotori di sperimentazioni a fini non industriali, sia perché i risultati di tali sperimentazioni non possono costituire elemento sufficiente e determinante per il rilascio di una Autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, sia perché, per tale motivo, la Direttiva consente differenziazioni e semplificazioni per le sperimentazioni a fini non industriali, sia perché l'AIFA ha ritenuto più opportuno intanto avviare un progetto di formazione dei promotori non industriali su tali aspetti.

Il comma 2 prevede che il possesso dei suddetti requisiti minimi previsto per i promotori delle sperimentazioni a fini industriali nonché il possesso dei requisiti minimi previsti per le organizzazioni private alle quali il promotore può delegare le sue funzioni ai sensi dell'art. 20,

comma 3, del D. L.vo 211/2003, venga attestato dal promotore mediante autocertificazione presentata al Comitato etico insieme alla domanda presentata ai fini dell'espressione dei pareri dei Comitati etici (di cui agli artt. 6 e 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) cioè il cosiddetto parere "unico" del Comitato etico coordinatore e il parere di accettazione o meno di tale parere unico da parte degli altri Comitati etici partecipanti alla stessa sperimentazione clinica, necessari, se favorevoli, per l'avvio della sperimentazione nelle singole strutture.

In altre parole il Comitato etico nell'esprimere il proprio parere sulla accettabilità o meno della sperimentazione, parere obbligatorio e vincolante, tra i vari elementi di valutazione verificherà che il promotore abbia autocertificato il possesso dei requisiti minimi suddetti, la cui mancanza determinerà l'espressione di un parere non favorevole all'avvio della sperimentazione.

Il comma 3 stabilisce che il promotore può delegare la totalità o una parte delle sue funzioni connesse con la sperimentazione, a una società, a un'istituzione o a un'organizzazione, nonché una parte delle sue funzioni ad una persona fisica, purché essi siano in possesso dei requisiti minimi previsti dal decreto del Ministro della salute (di cui all'art. 20 comma 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) relativo ai requisiti minimi professionali di chi svolge tali compiti. Si tratta cioè di organizzazioni a cui il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice GCP).

Tuttavia, in tali casi il promotore conserva la responsabilità di garantire che la realizzazione delle sperimentazioni e i dati finali generati dalle medesime soddisfino le disposizioni del decreto legislativo sulle sperimentazioni cliniche (D. L.vo 24 giugno 2003, n. 211), nonché quelle del presente decreto e delle norme di buona pratica clinica di cui al decreto del Ministro della salute 15 luglio 1997; cioè il promotore è sempre responsabile della conduzione della sperimentazione clinica, anche nel caso in cui abbia delegato alcune o tutte le competenze ad una organizzazione come consentito dalla normativa vigente.

Il comma 4 stabilisce che lo sperimentatore e il promotore possono essere la stessa persona nei casi in cui trattasi di persone dipendenti dalle strutture pubbliche di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, art. 1, comma 2, lettera a), e limitatamente ai casi in cui svolgano il ruolo di promotore di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei propri compiti istituzionali.

In tal modo si evita che un singolo sperimentatore possa, autonomamente e senza una struttura valida alle spalle per la quale opera, promuovere sperimentazioni cliniche.

Il comma 5 prevede che per le sperimentazioni di cui al presente decreto non sono consentiti accordi di carattere economico diretti tra il promotore e lo sperimentatore. Tali accordi possono essere stipulati solo con l'amministrazione della struttura ove opera lo sperimentatore. In tal modo

si vuole garantire una trasparenza negli accordi economici e un controllo da parte della struttura sul contenuto di tali accordi, ed evitare che accordi economici diretti tra l'industria farmaceutica e lo sperimentatore influenzino quest'ultimo ad accettare l'incarico.

**La sezione 4** è relativa al dossier per lo sperimentatore.

L'articolo 7 al comma 1 stabilisce che le informazioni contenute nel "dossier per lo sperimentatore" (di cui all'articolo 2, comma 1, lettera g), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) (ossia il dossier che raccoglie i dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo), devono riguardare una serie di tematiche prefissate che sono almeno quelle elencate nelle GCP (paragrafo 7 dell'allegato 1 al Decreto del Ministro della salute 15 luglio 1997, relativo ai contenuti del dossier stesso). Il dossier per lo sperimentatore deve essere presentato in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non pubblicitaria, in modo tale da consentire allo sperimentatore clinico o al potenziale sperimentatore, nonché al Comitato etico di comprenderne le informazioni e di effettuare una valutazione imparziale – sotto il profilo dei rischi e benefici – dell'adeguatezza della sperimentazione clinica in progetto.

Il comma 2 prevede che le caratteristiche suddette si applichino anche ad ogni aggiornamento del dossier per lo sperimentatore.

Il comma 3 prevede semplificazioni nei casi di uso di medicinali sperimentali già provvisti di una AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) per i quali, al posto del dossier per lo sperimentatore può essere usato il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), che accompagna l'AIC, fatta salva la necessità di integrare tale riassunto con le informazioni riguardanti gli eventuali usi diversi da quelli autorizzati, e quindi non descritti nel RCP. L'RCP infatti descrive gli elementi essenziali relativi al farmaco con AIC e ai suoi effetti e sostituisce pertanto i contenuti del dossier per lo sperimentatore.

Il comma 4 prevede che il dossier per lo sperimentatore venga convalidato e aggiornato dal promotore almeno una volta l'anno, proprio per consentire al Comitato etico e allo sperimentatore di valutare le nuove informazioni scientifiche sul farmaco in sperimentazione.

**Il capo III** stabilisce disposizioni relative alla produzione e all'importazione.

L'articolo 8, al comma 1 stabilisce che l'autorizzazione alla fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione (prevista dall'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24



giugno 2003 n. 211, e dal titolo IV del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219), debba essere richiesta per la fabbricazione totale o parziale di tali medicinali, ivi comprese le operazioni di divisione e di confezionamento primario o secondario e di presentazione. Infatti il confezionamento e la presentazione (che comprende l'etichettatura e le informazioni) nelle norme comunitarie è considerato parte della fabbricazione del medicinale. L'autorizzazione è necessaria anche nei casi in cui i prodotti fabbricati siano destinati all'esportazione.

Il comma 2 stabilisce che l'autorizzazione deve essere richiesta anche per l'importazione in Italia da Paesi terzi, in quanto tali Paesi non seguono gli obblighi comunitari e sono necessari specifici controlli tecnici da parte di strutture idonee a ciò autorizzate.

Il comma 3 elenca, in virtù delle deroghe che la Direttiva consente agli Stati membri ai sensi dell'art. 1, comma 4, della Direttiva stessa, alcuni casi in cui non sia necessaria la richiesta di autorizzazione per la produzione/preparazione di medicinali, e cioè i casi in cui il farmacista ospedaliero, seguendo le norme tecniche di Buona Preparazione in Farmacia, esegua alcune fasi della fabbricazione/preparazione dei medicinali che rientrano nelle normali attività del farmacista ospedaliero e pertanto non richiedono una specifica autorizzazione. Si prevede che i medicinali così preparati non possano essere oggetto di vendita ad altre strutture.

Si tratta delle attività di seguito elencate, quando vengano effettuate nelle strutture autorizzate alla sperimentazione e sempre che i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati ad essere utilizzati esclusivamente in tali strutture:

- a) per la ricostituzione prima dell'uso (cioè l'operazione che utilizza ad esempio una soluzione fisiologica per diluire il principio attivo sottoforma di polvere), se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attività clinica;
- b) per operazioni di confezionamento primario e secondario, e di presentazione se effettuato da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana.
- c) per operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea, che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialità medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, relativo al Codice comunitario dei medicinali, che

siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.

Pur trattandosi di operazioni che non rivestono particolare complessità, a garanzia di quanto compiuto nei casi di cui alle lettere b) e c) è necessario che il farmacista rediga il rendiconto di preparazione per ciascun lotto (comma 4 dell'art. 8 del presente decreto).

L'articolo 9, al comma 1 stabilisce che per ottenere l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione, il richiedente deve presentare specifica domanda all'AIFA allegando i relativi documenti che soddisfino i seguenti requisiti:

a) specificare nella domanda i tipi di medicinali e le forme farmaceutiche che si intendono fabbricare o importare;

b) specificare nella domanda le operazioni di fabbricazione o importazione;

c) specificare nella domanda, quando necessario e in particolare nel caso di inattivazione di agenti virali o non convenzionali, il procedimento di fabbricazione;

d) specificare nella domanda il luogo in cui i prodotti saranno fabbricati ovvero che dispone, per la loro fabbricazione o per le attività connesse all'importazione, di locali adatti e sufficienti, di attrezzature tecniche e di impianti di controllo e di modalità di produzione in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 relativamente alla fabbricazione, al controllo e all'immagazzinamento dei prodotti. Al riguardo il D. L.vo 219/2006 (Recepimento del Codice Comunitario in materia di farmaci) prevede alcune disposizioni che garantiscono la qualità, sicurezza e standardizzazione minima armonizzata in ambito europeo.

e) specificare nella domanda che dispone in modo permanente e continuo di almeno una persona qualificata e specificarne gli estremi del nominativo e i riferimenti del relativo decreto di idoneità.

Per "persona qualificata" (all'epoca del D. L.vo 211/2003 denominato "direttore tecnico") si intende un persona che è responsabile della produzione e del rilascio dei lotti di medicinali e che è riconosciuta a tal fine dall'AIFA, purché in possesso di specifici requisiti professionali e di esperienza definiti dal richiamato D. L.vo 219/2006.

Il comma 2 precisa che per "tipi di medicinali "di cui alla lettera a) del precedente comma 1, si intendono: prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano, prodotti immunologici, prodotti per la terapia genica e cellulare somatica, prodotti di biotecnologia, prodotti estratti dall'uomo o da animali, prodotti vegetali, prodotti omeopatici, prodotti radiofarmaceutici e prodotti contenenti principi attivi di origine chimica.

L'articolo 10, al comma 1 stabilisce che l'AIFA rilascia l'autorizzazione entro 90 giorni da quando riceve una domanda completa solo dopo che l'esattezza dei dati forniti dal richiedente in conformità con l'articolo 9, sia stata verificata mediante una ispezione di buona pratica di fabbricazione che l'AIFA può disporre presso gli stabilimenti e i locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali. Per ispezione di buona pratica di fabbricazione si intende una verifica, effettuata dagli ispettori AIFA, che gli stabilimenti e i locali in cui si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali siano conformi a quanto previsto dalle norme europee di buona fabbricazione che garantiscono la qualità dei prodotti medicinali secondo standard di adeguato livello di sicurezza. Tali compiti sono già stati attribuiti all'AIFA dal D. L.vo 21 giugno 2006, n. 219 (Recepimento del Codice comunitario dei medicinali per uso umano), dalla legge istitutiva dell'AIFA (L. 24 novembre 2003, n. 326, art. 48) e dai Regolamenti dell'AIFA (di cui al decreto del Ministro della salute del 20 settembre 2004, n. 245 e alla delibera dell'AIFA n. 13 del 19 maggio 2005 pubblicata in G.U. n. 149 del 29 giugno 2005); tali normative hanno attribuito all'AIFA le competenze in tema di farmaci che in precedenza erano proprie del Ministero della salute, tra le quali quelle relative alle varie attività ispettive propedeutiche alle relative autorizzazioni, nonché la potestà di revocare e sospendere tali autorizzazioni. Peraltro in ambito UE, tutti i Paesi membri hanno le medesime competenze attribuite alle rispettive Agenzie dei Farmaci e, ove non esistenti, al Ministero della salute.

Il comma 2 consente all'AIFA, se del caso, di esigere dal richiedente ulteriori informazioni sui dati forniti, incluse le informazioni riguardanti la persona qualificata a disposizione del richiedente. Nel caso in cui l'AIFA eserciti tale facoltà, il termine di cui al precedente comma 1 è sospeso fino alla presentazione delle informazioni richieste.

L'articolo 11, al comma 1 stabilisce che, per garantire l'osservanza dei requisiti di cui all'articolo 9 l'autorizzazione può essere vincolata al rispetto di taluni obblighi imposti all'atto del suo rilascio o successivamente.

Il comma 2 prevede che l'autorizzazione si applichi soltanto ai locali indicati nella domanda e alle tipologie di medicinali e alle forme farmaceutiche indicati nella medesima a norma dell'articolo 9, comma 1, lettera a).

L'articolo 12 stabilisce gli obblighi del titolare dell'autorizzazione.

Il comma 1 elenca i requisiti che debbono essere osservati dal titolare dell'autorizzazione:

- a) disporre di personale qualificato che risponda ai requisiti legali di cui al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante un codice comunitario per i medicinali per uso umano, per quanto riguarda sia la fabbricazione sia i controlli; si tratta tra l'altro anche della già richiamata "persona qualificata" che deve possedere requisiti professionali, tecnici ed esperienza tali da garantire la qualità di medicinali prodotti nello stabilimento nel quale è stato incaricato quale responsabile.
- b) non cedere medicinali in fase di sperimentazione o autorizzati al commercio se non in conformità con la legislazione vigente; cioè che siano stati prodotti o importati e controllati secondo le norme in materia;
- c) informare previamente l'AIFA di qualsiasi modifica che desideri apportare ai dati forniti a norma dell'articolo 9, comma 1, cioè all'atto della richiesta di autorizzazione;
- d) in particolare informare immediatamente l'AIFA qualora la persona qualificata sia sostituita improvvisamente;
- e) consentire in qualsiasi momento l'accesso ai suoi locali al personale ispettivo dell'AIFA;
- f) mettere a disposizione della persona qualificata tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
- g) conformarsi ai principi e alle linee direttrici fissati dal diritto comunitario per la buona pratica di fabbricazione, cioè seguire le indicazioni tecniche comunitarie per la fabbricazione dei medicinali.

L'articolo 13 stabilisce le modalità di presentazione delle eventuali modifiche dell'autorizzazione.

Il comma 1 prevede che qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda la modifica dei dati presentati al momento della richiesta di autorizzazione, (di cui all'articolo 9, comma 1), la durata del relativo procedimento autorizzativo da parte dell'AIFA, non deve superare i 30 giorni. In casi di rilevanza dei dati modificati tale termine può essere prorogato fino

a 90 giorni, proprio perché la complessità della valutazione non può essere risolta in tempi inferiori.

L'articolo 14 stabilisce che l'AIFA sospende o revoca, in tutto o in parte, l'autorizzazione alla fabbricazione se il titolare dell'autorizzazione non adempie in un qualsiasi momento alle relative disposizioni. Tale compito è peraltro attribuito all'AIFA dal D. L.vo n. 219 del 24 aprile 2006.

L'articolo 15 stabilisce le modalità con cui le farmacie ospedaliere, in specifici casi e secondo precisi limiti, vengono autorizzate, tramite il presente decreto (senza necessità quindi di singole autorizzazioni, per le singole farmacie e senza quindi necessità né di singole ispezioni a ciascuna farmacia né di ulteriori provvedimenti), alla produzione di medicinali sperimentali. Tale possibilità è attribuita agli Stati membri dall'art. 1 par. 3 della Direttiva e dal considerando n. 11 della Direttiva stessa, che prevedono che gli Stati membri possano introdurre specifiche norme semplificative per la autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali per le sperimentazioni di carattere "non commerciale" (cioè a fini non industriali, come definite nel presente decreto).

In particolare con il comma 1 si autorizzano (ai sensi dell' articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere scientifico privati, anche in assenza di una persona qualificata (ex direttore tecnico previsto dal comma 2 dell'art. 13 del medesimo richiamato decreto legislativo), alla produzione di medicinali sperimentali, purché in presenza di specifici requisiti. Vengono esclusi da tale autorizzazione le preparazioni di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati nonché la produzione di radiofarmaci di cui al successivo articolo 16 del presente decreto legislativo. Tale esclusione (a parte i radiofarmaci sperimentali che trovano norme specifiche nell'art. 16) è resa necessaria dalla complessità che rivestono le produzioni di tali tipologie di medicinali, che richiede specifiche verifiche dell'AIFA prima dell'autorizzazione caso per caso. Si tratta comunque di poche strutture a livello nazionale (circa 10-15), che sono nei fatti dei laboratori e non delle farmacie. Si precisa che il presente decreto legislativo consente, per le farmacie ospedaliere che vengono autorizzate ai sensi del comma 1, che non sia presente la cosiddetta "persona qualificata" in quanto tra i requisiti professionali di tale persona sono previsti almeno due anni di esperienza in officina industriale farmaceutica, requisito che non è né necessario né utile in farmacia ospedaliera e che il presente decreto legislativo sostituisce con il requisito di farmacista ospedaliero con due anni di esperienza di preparazione di medicinali, in farmacia ospedaliera. I requisiti, quindi, necessari affinché le farmacie ospedaliere siano autorizzate dal presente decreto alla produzione dei medicinali sono quelli elencati nel comma 1 dell'art. 15 e cioè:

- a) il farmacista responsabile della produzione che abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della

produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti relativi alla verifica che ogni lotto di medicinale fabbricato sia stato prodotto e controllato in conformità alle norme di buona pratica di fabbricazione europee (Good Manufacturing Practice: GMP) (si tratta di compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, comma 3, lettera a) e comma 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211);

- b) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
- c) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro;
- d) detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- e) il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

Il comma 2 prevede che con il presente decreto legislativo siano autorizzate, senza la necessità di ulteriori provvedimenti o rilascio di specifica autorizzazione, le farmacie ospedaliere anche all'importazione di medicinali purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1, e purché il farmacista responsabile della produzione si assuma la responsabilità dei compiti attribuiti dalle norme vigenti (D. L.vo 211/2003) a chi viene autorizzato all'importazione dei farmaci sperimentali. Si tratta:

- 1) dei compiti previsti dal D. L.vo 211/2003 all'articolo 13, comma 3, lettere a), b) e c) che prevede che nei casi di importazione di medicinali sperimentali o medicinali di confronto prodotti in Paesi UE o in Paesi terzi è necessaria la verifica che ogni lotto di medicinale fabbricato in Paese UE o in Paese terzo sia stato prodotto e controllato rispettivamente secondo norme di buona pratica di fabbricazione comunitarie nel 1° caso o almeno equivalenti a quelle europee nel caso di Paesi Terzi, cioè che sia stato oggetto di tutte le analisi, prove e verifiche necessarie per confermare la qualità di medicinali; dei compiti previsti dal comma 4 del medesimo articolo 13, necessari per il rilascio dei lotti di medicinali sperimentali, (cioè verifica della dichiarazione della persona qualificata responsabile della officina circa la conformità del lotto di medicinale alle norme comunitarie che garantiscono la fabbricazione del medicinali secondo requisiti di qualità);
- 2) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 relativo ai controlli che devono essere effettuati per medicinali sperimentali importati da Paesi terzi sotto la responsabilità dell'importatore;
- 3) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata dall'AIFA (ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso farmacista responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i

medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

Il comma 3 prevede che l'AIFA può disporre le ispezioni (di cui all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) relative alla verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione, al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di farmacia ospedaliera che non posseda uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per dette farmacie l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti. Peraltro tali compiti sono già stati attribuiti all'AIFA dal D. L.vo 21 giugno 2006, n. 219 (Recepimento del Codice comunitario dei medicinali per uso umano), dalla legge istitutiva dell'AIFA (L. 24 novembre 2003, n. 326, art. 48 di conversione del D.L. 30 settembre 2003, n. 269 ) e dai Regolamenti dell'AIFA (di cui al decreto del Ministro della salute del 20 settembre 2004, n. 245 e alla delibera dell'AIFA n. 13 del 19 maggio 2005 pubblicata in G.U. n. 149 del 29 giugno 2005).

Si precisa che tale meccanismo autorizzativo tramite il Decreto Legislativo svincola oltre che dalla necessità di singole autorizzazioni, farmacia per farmacia degli ospedali pubblici o ad essi equiparati e di singole ispezioni, anche dalle relative spese che aggraverebbero gli oneri finanziari delle strutture pubbliche o dell'AIFA.

Il comma 4 prevede che nessuna spesa o tariffa sia dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

L'articolo 16, in analogia, per gli stessi motivi e con modalità equivalenti a quanto previsto all'art. 15, stabilisce le modalità con cui i Laboratori pubblici per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare vengono autorizzati alla produzione di radiofarmaci sperimentali.

In particolare il comma 1 autorizza alla produzione dei radiofarmaci sperimentali (ai sensi dell'articolo 13, comma 1 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211), senza la necessità di ulteriori provvedimenti o rilascio di specifica autorizzazione, i laboratori per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere scientifico privati, anche in assenza della persona qualificata (prevista dal comma 2 dell'articolo 13 del decreto legislativo 211/2003), purché dette strutture siano in possesso dei seguenti requisiti:

- 1) il responsabile della produzione sia in possesso dei requisiti previsti dalle norme vigenti per la preparazione dei radiofarmaci e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti relativi alla verifica che ogni lotto di medicinale

sperimentale fabbricato sia prodotto e controllato in conformità alle norme di buona fabbricazione (GMP); (si tratta di compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, comma 3, lettera a) e comma 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211);

- 2) il laboratorio per la produzione di radiofarmaci sia autorizzato conformemente alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci non sperimentali;
- 3) detti radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
- 4) i radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro;
- 5) detti radiofarmaci sperimentali siano prodotti in conformità alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci;
- 6) il responsabile legale delle istituzioni ove operano i suddetti laboratori trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma almeno 60 giorni prima dell'avvio di tali produzioni.

Anche in questo caso si prevede che non sia possibile la commercializzazione a fini di lucro dei radiofarmaci sperimentali la cui produzione sia autorizzata ai sensi del presente articolo, proprio per evitare che le semplificazioni autorizzative concesse dalla Direttiva europea per le attività a fini non commerciali, siano scorrettamente utilizzate per finalità diverse.

Il comma 2 prevede che l'autorizzazione di cui al comma 1 si applichi anche all'importazione di radiofarmaci sperimentali purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purché il responsabile di cui al comma 1, lettera a), si assuma la responsabilità dei compiti attribuiti dalle norme vigenti (D. L.vo 211/2003) a chi viene autorizzato all'importazione dei farmaci sperimentali. Si tratta, analogamente a quanto previsto dall'art. 15:

- 1) dei compiti previsti dal D. L.vo 211/2003 all'articolo 13, comma 3, lettere a,) b) e c) che prevede che, nei casi di importazione di medicinali sperimentali o medicinali di confronto prodotti in Paesi UE o in Paesi terzi è necessaria la verifica che il medicinale fabbricato in Paese UE o in Paese terzo sia stato prodotto e controllato rispettivamente secondo norme di buona pratica di fabbricazione Comunitarie nel primo caso o almeno equivalenti a quelle europee nel caso di Paesi Terzi, cioè che sia stato oggetto di tutte le analisi, prove e verifiche necessarie per confermare la qualità di medicinali); dei compiti previsti dal comma 4 del medesimo articolo richiamato al punto 1 necessari per il rilascio dei lotti di medicinali sperimentali, (cioè dichiarazione della persona qualificata responsabile della officina circa la conformità del lotto di medicinale alle norme comunitarie che garantiscono la fabbricazione dei medicinali secondo requisiti di qualità);



- 2) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, relativo ai controlli che devono essere effettuati per medicinali sperimentali importati da Paesi terzi sotto la responsabilità dell'importatore;
- 3) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata dall'AIFA (ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

Il comma 3, in analogia all'art. 15, prevede che, fatta salva la vigilanza sui laboratori di preparazione di radiofarmaci, attribuita dalle norme vigenti agli organi del Servizio sanitario nazionale competenti per territorio, potranno anche essere disposte ispezioni da parte dell'AIFA ai sensi dell'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, relativo alla verifica dell'osservanza delle norme di buona fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione, al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di laboratorio che non possenga uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per detti laboratori l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti. Peraltro, come già ricordato per l'art. 15, tali compiti sono già stati attribuiti all'AIFA dal D. L.vo 21 giugno 2006, n. 219 (Recepimento del Codice comunitario dei medicinali per uso umano), dalla legge istitutiva dell'AIFA (L. 24 novembre 2003, n. 326, art. 48 di conversione del D.L. 30 settembre 2003, n.269) e dai Regolamenti dell'AIFA (di cui al decreto del Ministro della salute del 20 settembre 2004, n. 245 e alla delibera dell'AIFA n. 13 del 19 maggio 2005 pubblicata in G.U. n. 149 del 29 giugno 2005).

Il comma 4 prevede che nessuna spesa o tariffa sia dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

**Il capo IV** stabilisce disposizioni relative al fascicolo permanente della sperimentazione e l'archiviazione.

**L'articolo 17** stabilisce disposizioni relative al fascicolo permanente della sperimentazione.

Il comma 1 prevede che il fascicolo permanente della sperimentazione (il cui contenuto deve essere stabilito ai sensi dell'articolo 15, comma 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211), sia costituito dai documenti essenziali che consentono l'effettuazione della sperimentazione

clinica e la valutazione della qualità dei dati conseguiti. Si tratta ad es. degli atti autorizzativi delle sperimentazioni, del protocollo sperimentale, dei moduli per le compilazioni tecniche etc. Detti documenti devono dimostrare se lo sperimentatore e il promotore hanno adempiuto ai principi e alle linee guida dettagliate relative alla buona pratica clinica, alle quali debbono conformarsi, secondo le norme vigenti (elencate nell'articolo) e con le differenze previste tra sperimentazioni a fini industriali e quelle a fini non industriali come già illustrato nell'art. 4 del presente decreto.

Il comma 2 stabilisce che il fascicolo permanente della sperimentazione fornisca le basi per il controllo da parte del responsabile della verifica individuato dal promotore (che ha il compito di garantire la qualità delle sperimentazioni tramite verifiche ad hoc) e le basi per le ispezioni da parte dell'AIFA.

Il comma 3 stabilisce che il contenuto dei documenti essenziali debba essere adeguato al carattere specifico di ciascun periodo temporale in cui si svolge la sperimentazione clinica (prima dell'avvio, durante l'esecuzione, dopo la conclusione).

Poiché la Commissione europea emanerà delle linee guida specifiche per tale tematica, il comma 4 prevede che, con Provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA vengano stabilite linee guida supplementari per specificare il contenuto di tali documenti, tenuto conto delle linee guida della Commissione europea in materia.

Con il comma 5 si vuole disincentivare l'esecuzione di sperimentazioni non autorizzate (per le quali il D. L.vo 211/2003 prevede già una sanzione amministrativa) prevedendo che la conduzione di sperimentazioni in difformità a quanto previsto dalle norme autorizzative delle sperimentazioni di cui al comma 1, comprese quelle relative alla autorizzazione dei siti ove venga compiuta qualsiasi attività connessa con la sperimentazione, nonché l'inadeguatezza o la mancanza della documentazione di cui al presente capo comportano la non utilizzabilità dei risultati delle sperimentazioni ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio. La inadeguatezza e la mancanza di documentazione determinano infatti la impossibilità di avere prova della corretta esecuzione della sperimentazione e per gli aspetti non documentati la sperimentazione viene considerata non conforme a quanto previsto.

L'articolo 18 stabilisce disposizioni relative alla conservazione dei documenti essenziali di una sperimentazione clinica, al fine di poter condurre le necessarie verifiche sia nel caso che il medicinale venga autorizzato al commercio, sia nei casi in cui tale autorizzazione non venga richiesta e/o rilasciata. Nel primo caso, nel comma 1 si stabilisce che i documenti siano conservati come già stabilito per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dal

Codice comunitario per i medicinali per uso umano (decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e relativi allegati), nel secondo caso si prevede che il promotore e lo sperimentatore conservino i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno 7 anni dal completamento della medesima; debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore. La necessità di conservare tale documentazione per almeno sette anni è dovuta alla necessità, a livello ispettivo, di compiere verifiche anche dopo diversi anni dalla conclusione della sperimentazione, sia per motivi di registrazione del farmaco che per richieste all'AIFA da parte di organi giudiziari, considerati i tempi previsti dalla istruttoria delle indagini dell'autorità giudiziaria.

Il comma 2 stabilisce che i documenti essenziali siano archiviati in modo da poter essere facilmente messi a disposizione delle autorità competenti qualora queste li richiedano.

Al fine di evitare una separazione della documentazione clinica relativa ai singoli pazienti, il comma 3 prevede che i dati originali di una sperimentazione clinica siano registrati e conservati in cartella clinica; qualora tali cartelle per soggetti ambulatoriali non siano previste dalla prassi della struttura o dell'ambulatorio sede della sperimentazione, le stesse dovranno essere predisposte ai fini del presente articolo. Tali disposizioni si applicano a tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche, comprese le bioequivalenze e biodisponibilità.

Anche per le cartelle cliniche, nel comma 4, si prevede la conservazione per il periodo massimo di tempo previsto dalla struttura sanitaria o dallo studio medico, ma comunque per non meno di sette anni.

Il comma 5 precisa che le spese relative alle attività di cui al presente articolo non devono comportare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Al fine di evitare che le sperimentazioni, i cui risultati vengono presentati per l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in Italia, condotte in strutture di Paesi terzi, possano fornire minori garanzie rispetto alle strutture italiane, il comma 6 prevede che le strutture dei Paesi terzi posseggano requisiti almeno equivalenti a quelli previsti per le strutture italiane, in mancanza dei quali i risultati delle sperimentazioni non possono essere presi in considerazione ai fini di AIC. Il possesso di tali requisiti deve essere dimostrato anche tramite i documenti previsti nel presente Capo.

L'articolo 19 stabilisce le modalità di trasferimento dei documenti, garantendo che qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti sia documentato, e che il nuovo proprietario

assuma la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati. Inoltre si prevede che, in caso di ispezioni, il nuovo proprietario è tenuto al pagamento del rimborso delle relative spese e al versamento della tariffa stabilita con D.M. (decreto del Ministro della salute 24 maggio 2004 "Rideterminazione degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed utilità di soggetti interessati" e successivi aggiornamenti).

Al fine di garantire la conformità degli archivi a requisiti di qualità e sicurezza, l'articolo 20 stabilisce che il promotore nomini, all'interno della sua organizzazione, le persone responsabili degli archivi e che l'accesso agli archivi sia limitato alle persone responsabili (commi 1 e 2).

L'articolo 21 stabilisce le modalità di conservazione dei documenti richiedendo che siano adottati i mezzi necessari perché i documenti rimangano completi e leggibili per il periodo di conservazione prestabilito e possano essere messi a disposizione delle autorità competenti, qualora queste lo richiedano.

Requisito essenziale è che qualsiasi modifica dei dati sia rintracciabile, in modo tale da poter comprendere quale processo, legittimo o meno, abbia portato ad eventuali modifiche.

**Il Capo V** stabilisce disposizioni relative alla qualificazione e attività degli ispettori di buona pratica clinica

L'articolo 22 stabilisce disposizioni relative alla qualificazione degli ispettori che, a norma dell'articolo 15, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vengono designati dall'AIFA per ispezionare il centro o i centri in cui si effettua una sperimentazione, tutti i laboratori di analisi utilizzati, i locali del promotore della sperimentazione nonché lo stabilimento di fabbricazione del medicinale sperimentale al fine di verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona pratica di fabbricazione.

L'articolo è finalizzato a stabilire gli elementi atti a garantire: la riservatezza delle informazioni ricevute dagli ispettori, la competenza tecnico-scientifico, di carattere generale, la competenza specifica nell'attività ispettiva, il relativo aggiornamento, le conoscenze delle norme regolatorie in campo farmaceutico nazionale e comunitario, la verificabilità di tali forme di qualificazione, l'esistenza di procedure metodologiche prefissate, la rimozione di eventuali conflitti di interesse. Al riguardo, in particolare:

Il comma 1 stabilisce che gli ispettori dell'AIFA devono salvaguardare la riservatezza delle informazioni qualora accedano a dati riservati nello svolgimento delle ispezioni relative alla

buona pratica clinica in conformità alle disposizioni comunitarie, alle normative nazionali e accordi internazionali.

Il comma 2 stabilisce che l'AIFA provveda affinché tra i requisiti degli ispettori siano presenti la laurea in medicina, in farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche, biologia o altra laurea in discipline scientifiche pertinenti, come da stabilire tramite procedure adottate dall'Ispettorato GCP dell'AIFA stessa.

Il comma 3 prevede che l'AIFA provveda ad una formazione adeguata per gli ispettori, con modalità da dettagliare nelle procedure operative dell'Ispettorato GCP, e che le necessità formative siano verificate regolarmente in modo da poter adottare le misure necessarie per il mantenimento e il miglioramento delle loro competenze.

Il comma 4 specifica che l'AIFA garantisce che gli ispettori siano a conoscenza dei principi e dei procedimenti che si applicano allo sviluppo dei medicinali e alla ricerca clinica, nonché della conoscenza della legislazione comunitaria e nazionale e delle linee guida che si applicano alla realizzazione delle sperimentazioni cliniche e al rilascio di autorizzazioni alla commercializzazione.

Il comma 5 prevede che gli ispettori abbiano conoscenze nell'ambito delle procedure e dei sistemi di registrazione dei dati clinici e nell'organizzazione e la regolamentazione dei sistemi di assistenza sanitari vigenti in Italia e, in caso di ispezione, negli Stati membri e nei Paesi terzi, le relative regolamentazioni.

Il comma 6 prevede che presso l'Ispettorato dell'AIFA sia conservata la documentazione aggiornata relativa alle qualificazioni, alla formazione e all'esperienza di ciascun ispettore al fine di poter verificare la conformità alle procedure dell'ispettorato AIFA.

Il comma 7 stabilisce che ogni ispettore riceva la documentazione contenente le procedure operative standard in tema di ispezione nonché quelle relative ai compiti, alle responsabilità e agli obblighi degli ispettori, in generale e in materia di formazione continua, al fine di avere una conoscenza completa dei compiti e responsabilità e di quant'altro previsto dalle procedure.

Si prevede inoltre che tutte le procedure AIFA relative alla qualificazione e attività degli ispettori di buona pratica clinica (Capo V del presente decreto) e quelle relative alle ispezioni di buona pratica clinica (Capo VI del presente decreto) vengano approvate dal Direttore dell'Ispettorato GCP e che siano periodicamente aggiornate.

Il comma 8 prevede che gli ispettori siano dotati di adeguati mezzi di identificazione da esibire presso le strutture ispezionate all'inizio di ciascuna ispezione

Al fine di evitare eventuali conflitti di interesse nell'attività ispettiva, il comma 9 stabilisce che ciascun ispettore firmi una dichiarazione da cui risultino gli eventuali vincoli finanziari o di altro tipo intercorrenti tra esso e i soggetti da ispezionare. Detta dichiarazione deve essere consegnata al Direttore dell'ispettorato GCP che la prende in considerazione nel momento della assegnazione delle ispezioni ai singoli ispettori al fine, appunto, di evitare possibili conflitti di interesse.

L'articolo 23 stabilisce disposizioni relative al gruppo ispettivo che, come stabilito dal comma 1, può essere costituito, oltre che da ispettori GCP dell'AIFA, anche da esperti nel caso in cui, per particolari tipologie di ispezione, siano necessarie competenze specifiche in modo tale da avere un gruppo ispettivo che complessivamente possieda le qualificazioni ed esperienze adeguate ai fini dello svolgimento dell'ispezione.

Il comma 2 prevede che il Gruppo ispettivo sia coordinato da un ispettore in possesso di esperienza specifica e comprovata come previsto dalle procedure dell'ispettorato GCP al fine di ottimizzare l'organizzazione dell'ispezione stessa nei tempi e nelle modalità,

**Il Capo VI** stabilisce disposizioni relative alle procedure di ispezione di buona pratica clinica dell'ispettorato GCP dell'AIFA.

L'articolo 24 stabilisce disposizioni relative alla tipologia d'ispezione.

Il comma 1 prevede che le ispezioni relative alle buone pratiche cliniche condotte al fine di verificare se siano state commesse deviazioni rispetto alle norme di buona pratica clinica, possano svolgersi in una delle seguenti situazioni:

- a) prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche;
- b) nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione;
- c) nell'ambito delle verifiche successive alle autorizzazioni alla commercializzazione.

Il comma 2 prevede (conformemente all' articolo 15, comma 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211) che le ispezioni possano essere richieste e coordinate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per i medicinali per i quali sia stata richiesta l'autorizzazione all'immissione in

commercio con procedura europea centralizzata (cioè un'unica registrazione valida per tutte l'UE prevista dal regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio).

Il comma 3 stabilisce che le ispezioni siano condotte secondo quanto previsto dalle linee guida europee sulle ispezioni, al fine di garantire che le ispezioni dell'ispettorato GCP italiano siano condotte secondo gli stessi criteri e principi applicati negli altri paesi UE in modo tale che i risultati delle ispezioni stesse siano riconosciuti dall'EMA e da tutti i Paesi UE nell'ambito del mutuo riconoscimento delle ispezioni svolte nei paesi UE.

Il comma 4 prevede inoltre che l'ispettorato GCP AIFA, collabori con la Commissione europea e l'EMA, nonché con altre organizzazioni internazionali (es. organismi delle Nazioni Unite quali l'OMS, ecc) e Paesi terzi, mediante ispezioni congiunte, accordi relativi a procedure, a procedimenti e a specifici programmi di collaborazione e condivisione di esperienze e formazione al fine di migliorare e armonizzare le linee guida sulle ispezioni.

L'articolo 25 stabilisce disposizioni relative alla documentazione di buona pratica clinica.

Il comma 1 prevede che l'ispettorato predisponga e renda pubblicamente disponibile la documentazione relativa all'adozione dei principi di buona pratica clinica e alle relative modalità applicative, al fine di consentire a promotori e sperimentatori di adeguarsi a tali norme e orientamenti.

Il comma 2 stabilisce che l'ispettorato partecipi in modo attivo e propositivo (fatte salve ovviamente le competenze istituzionali) alla elaborazione di proposte di norme nazionali ed europee relative all'ambito giuridico e amministrativo nel quale sono svolte le attività di buona pratica clinica, le ispezioni e le sperimentazioni, nonché relative ai poteri degli ispettori per quanto riguarda l'accesso alle strutture comunque coinvolte nella sperimentazione clinica e alla relativa documentazione.

Al riguardo esso provvede affinché, su richiesta, e qualora sia opportuno, anche gli ispettori delle autorità competenti degli altri Stati membri e dei Paesi terzi abbiano accesso ai centri di sperimentazione clinica e ai dati, come peraltro già previsto dal D.L.vo 211/2003.

L'articolo 26 al comma 1 stabilisce la necessità che l'AIFA designi un numero adeguato di ispettori per garantire l'effettiva verifica dell'osservanza della buona pratica clinica.

Il comma 2 stabilisce che tutte le spese occorrenti per le attività ispettive condotte in Italia e all'estero sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla immissione in

commercio, siano a carico delle diverse strutture private coinvolte a vario titolo nel possesso dei dati della sperimentazione. In particolare si tratta, a seconda dei casi, di aziende farmaceutiche ispezionate, di quelle richiedenti l'autorizzazione al commercio, dei promotori della sperimentazione, delle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare le proprie competenze, nonché dei soggetti titolari di autorizzazione al commercio al momento dell'ispezione, dei proprietari dei dati al momento dell'ispezione. Si precisa che nei casi in cui più soggetti tra quelli nominati siano coinvolti a diverso titolo nelle sperimentazioni ispezionate o nella utilizzazione o possesso dei relativi risultati, le spese ricorrenti per le ispezioni sono da attribuire pro quota a ciascuno dei soggetti coinvolti.

Il comma 3 prevede che le tariffe per le ispezioni effettuate in relazione ad una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio o ad una modifica della stessa ( punto 4 dell'allegato 3 al D.M. 24 maggio 2004 e successivi aggiornamenti relativo alla "*Rideterminazione degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed utilità di soggetti interessati*"), da condurre all'interno o all'esterno della Comunità europea, siano versate per intero da ciascuno dei titolari di AIC o richiedenti l'AIC.

Il comma 4 prevede che in caso di mancato versamento delle tariffe e dei rimborsi di cui al presente articolo ne derivi quanto segue:

- a) se l'inadempiente è una azienda farmaceutica, l'AIFA interromperà i procedimenti per il rilascio delle autorizzazioni richieste dall'azienda stessa;
- b) se l'inadempiente è una organizzazione privata alla quale il promotore può delegare le sue funzioni (ai sensi dell'art. 15, comma 10, del D. L.vo 211/2003), tale organizzazione verrà sospesa dall'esercizio di dette funzioni.

Sono fatte salve comunque le altre misure che l'AIFA potrà adottare per il recupero delle somme non ricevute.

Il comma 5 stabilisce che l'interruzione/sospensione di cui al comma 4 siano revocate al momento del ricevimento da parte dell'AIFA degli importi dovuti.

L'articolo 27 stabilisce disposizioni relative alle procedure ispettive dell'Ispettorato GCP dell'AIFA in particolare:

- a) per le procedure relative alla verifica dell'osservanza della buona pratica clinica, che deve seguire l'ispettore nella verifica della gestione delle sperimentazioni da parte del promotore, degli sperimentatori e dei responsabili delle strutture comunque coinvolte nelle sperimentazioni, nonché nella verifica delle modalità con cui vengono programmate,



realizzate, controllate e registrate le sperimentazioni cliniche, e nel controllo delle misure messe in atto a seguito dell'ispezione dai responsabili della sperimentazione;

- b) per le procedure relative alla designazione di esperti che accompagneranno gli ispettori in caso di necessità (come previsto dall'art. 23 del presente decreto), ai fini della costituzione di un gruppo ispettivo che sia dotato complessivamente delle qualificazioni ed esperienze necessarie ai fini dello svolgimento della specifica ispezione;
- c) per le procedure relative alla richiesta di ispezioni/assistenza da altri Stati membri e o dell'EMEA (Agenzia Europea dei Medicinali) (come previsto dall'articolo 15, commi 2, 4, 5, 8 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211) da effettuare in Italia o in ambito UE anche congiuntamente ad ispettori appartenenti ad un altro Stato membro;
- d) per le procedure relative all'organizzazione di ispezioni in Paesi terzi.

L'articolo 28 stabilisce disposizioni relative all'archivio dell'Ispettorato nel quale devono essere conservati per almeno 15 anni i dati delle ispezioni nazionali ed eventualmente internazionali effettuate dall'ispettorato GCP dell'AIFA con particolare riguardo ai verbali delle ispezioni di verifica dell'osservanza delle buone pratiche cliniche e dei relativi provvedimenti consequenziali ai verbali stessi adottati dall'ispettorato GCP AIFA.

L'articolo 29 stabilisce che l'Ispettorato GCP dell'AIFA provveda affinché le procedure di ispezione nazionali siano armonizzate con le linee guida in materia e con i relativi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione europea e che alcuni suoi rappresentanti partecipino a tal fine ai relativi gruppi di lavoro a livello comunitario e internazionale.

L'articolo 30 stabilisce disposizioni relative alla riservatezza dei dati e dei rapporti di ispezione.

Il comma 1 stabilisce che l'Ispettorato provveda affinché la riservatezza dei dati acquisiti dagli ispettori e altri esperti, nell'ambito della loro attività ispettiva, sia salvaguardata. In particolare stabilisce che devono essere rispettate le disposizioni vigenti in materia di protezione dei dati personali (D. L.vo 30 giugno 2003, n. 196 "*Codice in materia di protezione dei dati personali*").

Il comma 2 stabilisce che copia dei verbali di ispezione, fatti salvi gli eventuali aspetti di riservatezza, vengano forniti dall'Ispettorato al promotore della sperimentazione, allo sperimentatore, al Comitato etico e ai responsabili delle strutture comunque coinvolte nella sperimentazione.

Stabilisce inoltre che, su richiesta motivata, i verbali di ispezione possano essere messi a disposizione degli altri Stati membri e dell'Agenzia europea dei Medicinali (EMA).

Si stabilisce che possano essere messi a disposizione anche dei Paesi terzi, in funzione degli accordi di mutuo riconoscimento delle ispezioni stabiliti dalla Comunità europea o tra l'AIFA e le Autorità Regolatorie o Sanitarie di tali Paesi.

Il comma 3 prevede che, a seguito del rapporto di ispezione, l'Ispettorato disponga e comunichi agli interessati le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione in corso, conforme alle norme di buona pratica clinica.

L'articolo 31 stabilisce disposizioni relative alle funzioni dell'Ispettorato.

Il comma 1 prevede la possibilità di stabilire, con provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA, ulteriori requisiti, funzioni e modalità operative per ottimizzare l'attività dell'Ispettorato dell'AIFA per la realizzazione di quanto previsto dal presente decreto. (Si tratta di atti organizzativi interni che potrebbero ad esempio prevedere di dedicare alcuni ispettori a tipologie specifiche di ispezioni etc.).

Il comma 2 stabilisce che le ispezioni di cui al presente decreto e quelle di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e 24 aprile 2006 n. 219 siano parte della normale attività istituzionale degli ispettori in servizio presso gli Uffici Ispettivi dell'AIFA.

Il comma 3 stabilisce che, su proposta dell'Ispettorato, con provvedimento del Direttore generale dell'AIFA, siano stabiliti i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 "*Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali*", che eseguono sperimentazioni di fase I.

Si tratta delle strutture sanitarie che compiono le sperimentazioni di fase I cioè nei casi di primo uso di farmaco nell'uomo sia esso volontario sano o soggetto malato.

Il comma 4 prevede che, con le medesime modalità di cui al comma 3, vengano aggiornati i requisiti tecnici di cui all'allegato al decreto del Ministro della sanità 19 marzo 1998 "Riconoscimento della idoneità dei centri per le sperimentazioni cliniche dei medicinali".

Si tratta dei requisiti tecnici di cui debbono essere in possesso le strutture private per poter essere autorizzate a condurre sperimentazioni cliniche.

Il comma 5 stabilisce che nei provvedimenti di cui ai commi 3 e 4 vengano indicate le modalità per il riconoscimento del possesso dei requisiti ivi previsti. Verrà cioè stabilito se tale riconoscimento sarà effettuato ad esempio a seguito di verifica ed autorizzazione a livello locale da parte della ASL competente per territorio o tramite altre modalità. In ogni caso l'esito di eventuali verifiche dell'Ispettorato, prevale, ai fini del riconoscimento, su ogni diversa modalità.

Il comma 6 prevede che al fine di verificare la conformità delle sperimentazioni oggetto di ispezione ai principi etici della Buona Pratica Clinica di cui all'art. 3 commi 1, 2, 3, 4 e 5 l'Ispettorato può richiedere specifici pareri al Comitato Nazionale di Bioetica, istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri. Tale previsione si rende necessaria nei casi di complessa valutazione della accettabilità etica o meno di alcune prassi previste nella sperimentazione ispezionata.

L'articolo 32 stabilisce che, con decreto del Ministro della salute possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni dell'Unione europea, ulteriori condizioni e prescrizioni di carattere generale relative ai principi e alle linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, alle relative attività ispettive, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali, e per garantire la qualità delle sperimentazioni.

**Il Capo VII** stabilisce ulteriori disposizioni che riguardano delle modifiche al D.L.vo sulle sperimentazioni (D.L.vo 211/2003) al quale il presente Decreto è strettamente collegato. Tali modifiche, sono necessarie per armonizzare tra loro questi due Decreti legislativi e, in alcuni casi, per la correzione di meri errori formali. In particolare:

L'articolo 33, comma 1, stabilisce una modifica all'art. 2, comma 1, lettera a), del D.L.vo 211/2003 relativa alla definizione di "sperimentazione clinica" rendendola uguale a quella del presente decreto che integra la definizione con la previsione di altre finalità "*di carattere scientifico e non*", della sperimentazione stessa.

Il comma 2 stabilisce una modifica all'art. 2, comma 1, lettera c), del D.L.vo 211/2003 semplificando la definizione di "sperimentazione clinica non interventistica".

Il comma 3 stabilisce una modifica all'art. 2, comma 1, lettera d), del D.L.vo 211/2003 relativa alla definizione di "medicinale sperimentale" che viene resa coerente con la definizione riportata nel presente decreto legislativo.

Il comma 4 stabilisce una modifica all'art. 2, comma 1, lettera e), del D.L.vo 211/2003, relativa alla definizione di promotore di sperimentazione, escludendo l'ipotesi che possa essere promotore chi si limita solo ad erogare i fondi per la sperimentazione e rendendola coerente con la definizione adottata nel presente decreto.

Al comma 5, riguardante la modifica dell'elenco delle Autorità competenti legittimate ad autorizzare le sperimentazioni (articolo 2, comma 1, lettera t), relativo all'Autorità competente del D.L.vo 211/2003), viene aggiunto:

*“il Direttore generale dell'Azienda sanitaria locale competente per territorio nei casi di strutture private autorizzate alla sperimentazione clinica ai sensi della normativa vigente”.* Infatti il D.Lvo 211 aveva lasciato scoperta tale ipotesi.

Il comma 6 corregge ed integra il riferimento al D.P.R. 439 del 21 settembre 2001, che per mero errore materiale era incompleto sia nel N° del D.P.R., (N° 43 anziché 439) sia nel significato. Si voleva infatti dire che l'ISS è l'autorità competente per tutti i tipi di sperimentazione di Fase I, cioè sia quelle con i medicinali cosiddetti di “nuova istituzione”, cioè quelli utilizzati per la 1° volta nell'uomo, di cui appunto al D.P.R. 439/2001, sia quelle oggetto di ulteriori sperimentazioni di Fase I, anche se con farmaci già sperimentati nell'uomo, così come precisato con tale articolo.

L'articolo 34 stabilisce modifiche all'art. 3 del D.L.vo 211/2003 relativo alla tutela dei soggetti della sperimentazione clinica. In particolare viene aggiornato il riferimento normativo alla legge sulla privacy e viene precisato che la *“persona di riferimento dalla quale”* il soggetto in sperimentazione possa ricevere informazioni ulteriori in qualsiasi momento, debba essere *“un medico”*.

L'articolo 35 stabilisce modifiche all'art. 9 del D.L.vo 211/2003, relativo all'inizio di una sperimentazione clinica. In particolare si integra l'elenco delle sperimentazioni per le quali è necessario una autorizzazione scritta con le già citate *“sperimentazioni con prodotto farmaceutico di nuova istituzione, (cioè primo uso nell'uomo) di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I”* (cioè fase iniziale di sperimentazione) (cfr. art. 32). Si tratta infatti di sperimentazioni di grande criticità, per le quali non è possibile prevedere che l'autorizzazione dell'Autorità competente possa essere rilasciata anche per silenzio/assenso, come previsto dal D. L.vo 211/2003, (fatta salva la necessità del parere favorevole del Comitato etico).

L'articolo 36 stabilisce modifiche all'art. 11 del D.L.vo 211/2003, relativo allo scambio di informazioni, riordinando ed aggiornando l'elencazione dei soggetti che comunicano e che

ricevono le informazioni nelle sperimentazioni; da tale elenco è stato espunto il Ministero della salute essendo stata trasferita tale competenza all'AIFA e che per mero errore redazionale era rimasto nel testo del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, che aveva a sua volta modificato il D.L.vo 211/2003.

*"I Comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'Autorità Competente, alla Regione o Provincia autonoma sede della sperimentazione e comunque in ogni caso all'AIFA, anche ai fini dell'inserimento nelle banche dati nazionali ed europea i seguenti dati:"*

L'articolo 37 stabilisce modifiche all'art. 13 del D.L.vo 211/2003 relativo alla fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione, prevedendo che le stesse tipologie di controlli sulla fabbricazione dei medicinali, previste per i medicinali fabbricati in Italia siano contemplate anche per quelli fabbricati *"in Paesi dell'Unione europea o in Paesi terzi nei quali vige un accordo di Mutuo Riconoscimento con l'Unione europea nel settore della fabbricazione dei medicinali sperimentali"*; tale ipotesi non era infatti prevista nel D. L.vo 211/2003.

L'articolo 38 stabilisce modifiche all'art. 17 del D.L.vo 211/2003, relativo alla notifica delle reazioni avverse serie, prevedendo che tali segnalazioni ai Comitati etici avvengono in tutti i casi di uso del farmaco oggetto di sperimentazione, che potrebbe essere anche un farmaco con AIC e presentarsi in soggetti non in sperimentazione. Si abroga pertanto la limitazione che le reazioni avverse serie ed inattese vengano comunicate ai Comitati etici solo nei casi in cui si presentino nel *"soggetto della sperimentazione"*.

L'articolo 39 stabilisce modifiche all'art. 22 del D.L.vo 211/2003 relativo all'apparato sanzionatorio.

Il comma 1 integra i riferimenti erroneamente incompleti per le sanzioni da applicare nei casi di violazione degli articoli per la tutela dei minori.

Il comma 2 estende a tutte le inadempienze relative alla tutela degli adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso, le sanzioni che erano erroneamente limitate all'inosservanza di solo alcuni adempimenti previsti dall'art. 5 del D. L.vo 211/2003.

Il comma 3 estende anche allo sperimentatore le sanzioni erroneamente limitate al promotore che inizia la sperimentazione senza autorizzazione.

Il comma 4, corregge il fatto che, per mero errore materiale, le sanzioni erano riferite al Ministero della salute, anziché alle strutture inadempienti nei confronti di quanto disposto dal Ministero della salute nei casi di sospensione delle sperimentazioni o di revoca delle autorizzazioni.

L'articolo 40 prevede che le Amministrazioni pubbliche provvedano agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse finanziarie, umane e strumentali già previste a legislazione vigente e senza oneri aggiuntivi a carico della finanza pubblica.

**Il Capo VIII** stabilisce disposizioni relative all'apparato sanzionatorio, che vengono proposte secondo criteri equivalenti a quelli adottati per le sanzioni del D.L.vo 211/2003.

L'articolo 41, al comma 1, stabilisce che, fatto salvo quanto previsto dalle altre norme vigenti in materia, chiunque, per propria responsabilità, sia esso persona fisica o persona giuridica, produca, predisponga o presenti, a fini di valutazione per atti autorizzativi o per pubblicazione, dati non conformi alla realtà, inerenti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui al presente decreto, tali da poter incidere sulla valutazione di quanto presentato, (ad es. tali da determinare l'autorizzazione all'immissione in commercio o tali da determinare la pubblicazione dei risultati) è sospeso per un periodo di tempo da 6 mesi a due anni, in relazione al ruolo svolto, dall'esercizio delle funzioni di produzione, predisposizione o presentazione di dati inerenti alle sperimentazioni dei medicinali, nonché dall'attività di sperimentatore e di richiedente autorizzazioni basate su sperimentazioni di medicinali e dall'attività di promotore di sperimentazioni o suo delegato. A tali soggetti si applica la sanzione amministrativa pecuniaria da euro 40.000 a euro 240.000.

Il comma 2 prevede che chiunque violi il divieto di contrarre accordi economici diretti tra il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore (art. 6, comma 5), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma pari a tre volte l'importo di tali accordi economici.

Il comma 3 stabilisce che:

- a) i promotori delle sperimentazioni a fini industriali che deleghino i propri compiti a organizzazioni prive dei requisiti minimi previsti da specifico D.M.,
- b) i promotori delle sperimentazioni a fini industriali che operino in carenza di tali requisiti minimi previsti dall'art. 6 comma 1;
- c) le organizzazioni private che operino su delega del promotore prive di tali requisiti

sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 180.000 e alla sospensione d'esercizio delle attività connesse alle difformità

riscontrate per un periodo di tempo da 6 a 18 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai requisiti previsti.

Il comma 4 prevede che, fatto salvo quanto previsto dalle altre norme vigenti in materia, chiunque esegua sperimentazioni cliniche dei medicinali in difformità ai principi di buona pratica clinica di cui all'art. 3, comma 1, del presente decreto legislativo è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 15.000 a 90.000.

Il comma 5 stabilisce che al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione e/o importazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui al capo III, ovvero la prosegua in caso di revoca o sospensione della stessa, si applica la sanzione di cui all'articolo 147, comma 1, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che prevede l'arresto da sei mesi ad un anno e l'ammenda da euro diecimila a euro centomila; (il D.L.vo 219/2006 prevede tali sanzioni per chi fabbrichi o importi medicinali con AIC senza autorizzazione).

Il comma 6 prevede che chiunque non ottemperi alle prescrizioni disposte dall'Ispettorato per rendere la sperimentazione in corso conforme alle GCP è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.000 a euro 30.000.

Il comma 7 stabilisce che le sanzioni amministrative di cui al presente articolo sono comminate, a seguito di istruttoria dell'AIFA, dal Ministero della salute, come già previsto per altre tipologie. Gli importi delle sanzioni di cui al presente articolo sono stati determinati con riferimento agli importi previsti per le sanzioni di cui al D. L.vo 211/2003, prevedendo inoltre che l'importo minimo di ciascuna sanzione sia un sesto dell'importo massimo al fine di facilitare i conteggi nei casi di patteggiamento della pena.

L'articolo 42 al comma 1 prevede che le sanzioni amministrative di cui all'articolo 41 sono irrogate dal Ministero della salute, a seguito di istruttoria dell'AIFA.

**Relazione tecnico-finanziaria per il decreto legislativo di attuazione della Direttiva 2005/28/CE relativa ai principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali**

La proposta normativa in esame non comporta ulteriori oneri a carico dello Stato per i seguenti motivi:

1. Le spese connesse con il rilascio delle autorizzazioni previste dal capo III del D.L.vo, per la produzione e importazione di medicinali sperimentali sono a carico dell'industria farmaceutica come previsto dall'art. 53, comma 13, del Decreto Legislativo 219/2006.
2. Con il D.L.vo in esame vengono autorizzate le strutture pubbliche alla produzione e importazione dei medicinali e dei radiofarmaci (artt.15 e 16) senza necessità di rilascio di singola autorizzazione o di ulteriori provvedimenti, a parziale modifica di quanto previsto dal D.L.vo 211/2003 art. 13, comma 1. Pertanto non sono previste specifiche attività autorizzative e quindi spese a carico della struttura pubblica e a carico dell'AIFA. Nei casi stabiliti dall'art. 15, comma 3, e dall'art. 16, comma 3, le spese per le eventuali ispezioni di verifica alle strutture pubbliche sono coperte dalla previsione del D. L.vo 211/2003, art. 15, comma 13; tale comma prevede la copertura di tali spese tramite l'utilizzo delle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni a carico delle industrie farmaceutiche. Inoltre sia il comma 4 dell'art. 15 che il comma 4 dell'art. 16 della normativa in esame stabiliscono che nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche per le autorizzazioni alla produzione e all'importazione dei medicinali sperimentali, nonché per le ispezioni previste dal presente decreto.
3. Le eventuali attività aggiuntive per la conservazione da parte delle strutture pubbliche della documentazione relativa alle sperimentazioni sono coperte dai fondi dell'industria farmaceutica che promuove la sperimentazione; nei casi di sperimentazioni a fini non industriali tale attività rientra nella normale pratica organizzativa della struttura e inoltre si tratta di conservare documenti che costituiscono una parte del tutto irrilevante rispetto alla complessiva documentazione della struttura stessa. Anche in questo caso l'art. 18 ribadisce comunque al comma 5 che nessun onere aggiuntivo è a carico della finanza pubblica per le attività previste dal medesimo art. 18.
4. Per quanto riguarda il capo V e VI del provvedimento in esame, relativo alla qualificazione e all'attività degli ispettori, le relative spese sono coperte nel seguente modo:
  - a) relativamente al personale ispettivo questo è parte della dotazione organica dell'AIFA e l'art. 31, comma 2, prevede che le relative ispezioni sono parte della normale attività istituzionale degli ispettori in servizio presso gli uffici ispettivi dell'AIFA;
  - b) per quanto riguarda le spese di formazione e aggiornamento degli ispettori ed altre eventuali spese per il funzionamento dell'ispettorato, esse sono coperte, come previsto dal già richiamato D.L.vo 211/2003, art. 15, comma 13, dalle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni;
  - c) per quanto concerne le spese vive connesse con le ispezioni (rimborso spese di viaggio, di missione, etc), esse sono coperte dall'industria farmaceutica, che riceve



l'ispezione, o dalle organizzazioni private, delegate dalla stessa, come previsto dal D.L.vo 211/2003, art. 15, commi 9 e 10, e dal D.L.vo 219/2006, art. 53, comma 13;

d) nei casi di ispezioni a strutture pubbliche le spese vive sono coperte dalle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni alle strutture industriali come previsto dal già richiamato art. 15, comma 13, del D.L.vo 211/2003. Infatti le richiamate norme prevedono per l'AIFA due tipologie di entrate nei casi di ispezioni alle strutture private o alle sperimentazioni da esse promosse: una riguarda il rimborso delle spese vive e l'altra il versamento di specifiche tariffe prefissate dal Decreto del Ministro della salute 24 maggio 2004.

e) L'articolo 40 prevede la seguente clausola di salvaguardia:

*"Le Amministrazioni pubbliche provvedono agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse finanziarie, umane e strumentali già previste a legislazione vigente e senza oneri aggiuntivi a carico della finanza pubblica".*

287  
9

POCOM/35



Roma,

2 AGO. 2007

*Ministero  
dell'Economia e delle Finanze*  
DIPARTIMENTO DELLA RAGIONERIA GENERALE DELLO STATO  
ISPettorato GENERALE PER I RAPPORTI FINANZIARI  
CON L'UNIONE EUROPEA  
UFFICIO IV

All'Ufficio del coordinamento  
legislativo  
Ufficio legislativo - Economia  
S E D E

e p.c. All'Ufficio legislativo - Finanze  
S E D E

Prot. N. 102583  
Rif. Prot. Entrata N. 102351  
Allegati:  
Risposta a nota del:

OGGETTO: Schema di decreto legislativo recante attuazione della direttiva 2005/28/CE relativa ai principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, ai medicinali in fase di sperimentazione ad uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

Si fa riferimento allo schema di decreto indicato in oggetto, trasmesso da codesto Ufficio legislativo con nota n. ANP/35/POCOM/11086 del 30 luglio 2007 ai fini della verifica della relazione tecnica.

Al riguardo, si comunica che ai fini del parere favorevole dello scrivente all'ulteriore corso del provvedimento occorre modificare la clausola di invarianza finanziaria prevista all'articolo 43, sostituendo le parole "del bilancio dello Stato" con le parole della "finanza pubblica". La relazione tecnica va, conseguentemente, integrata prevedendo la medesima disposizione del citato articolo 43, come riformulato.

Il Ragioniere Generale dello Stato

*Conto*

MINISTERO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE  
UFFICIO DEL COORDINAMENTO LEGISLATIVO  
*Ufficio Legislativo - Economia*  
- 2 AGO. 2007  
Prot. n. *11650*

SCHEMA DECRETO LEGISLATIVO RECANTE ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2005/28/CE RELATIVA AI PRINCIPI E LE LINEE GUIDA DETTAGLIATE PER LA BUONA PRATICA CLINICA, AI MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE A USO UMANO NONCHÉ AI REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE O IMPORTAZIONE DI TALI MEDICINALI

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 25 gennaio 2006, n. 29 recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2005, ed in particolare l'articolo 1 e l'allegato B;

Vista la direttiva 2005/28/CE della Commissione che stabilisce i principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica dei medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali;

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

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Visto il Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica), relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del ... ;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del ....;

Acquisiti i pareri espressi dalle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

**Relazione tecnico-finanziaria per il decreto legislativo di attuazione della Direttiva 2005/28/CE relativa ai principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali**

La proposta normativa in esame non comporta ulteriori oneri a carico dello Stato per i seguenti motivi:

1. Le spese connesse con il rilascio delle autorizzazioni previste dal capo III del D.L.vo, per la produzione e importazione di medicinali sperimentali sono a carico dell'industria farmaceutica come previsto dall'art. 53, comma 13, del Decreto Legislativo 219/2006.
2. Con il D.L.vo in esame vengono autorizzate le strutture pubbliche alla produzione e importazione dei medicinali e dei radiofarmaci (artt.15 e 16) senza necessità di rilascio di singola autorizzazione o di ulteriori provvedimenti, a parziale modifica di quanto previsto dal D.L.vo 211/2003 art. 13, comma 1. Pertanto non sono previste specifiche attività autorizzative e quindi spese a carico della struttura pubblica e a carico dell'AIFA. Nei casi stabiliti dall'art. 15, comma 3, e dall'art. 16, comma 3, le spese per le eventuali ispezioni di verifica alle strutture pubbliche sono coperte dalla previsione del D. L.vo 211/2003, art. 15, comma 13; tale comma prevede la copertura di tali spese tramite l'utilizzo delle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni a carico delle industrie farmaceutiche. Inoltre sia il comma 4 dell'art. 15 che il comma 4 dell'art. 16 della normativa in esame stabiliscono che nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche per le autorizzazioni alla produzione e all'importazione dei medicinali sperimentali, nonché per le ispezioni previste dal presente decreto.
3. Le eventuali attività aggiuntive per la conservazione da parte delle strutture pubbliche della documentazione relativa alle sperimentazioni sono coperte dai fondi dell'industria farmaceutica che promuove la sperimentazione; nei casi di sperimentazioni a fini non industriali tale attività rientra nella normale pratica organizzativa della struttura e inoltre si tratta di conservare documenti che costituiscono una parte del tutto irrilevante rispetto alla complessiva documentazione della struttura stessa. Anche in questo caso l'art. 18 ribadisce comunque al comma 5 che nessun onere aggiuntivo è a carico della finanza pubblica per le attività previste dal medesimo art. 18.
4. Per quanto riguarda il capo V e VI del provvedimento in esame, relativo alla qualificazione e all'attività degli ispettori, le relative spese sono coperte nel seguente modo:
  - a) relativamente al personale ispettivo questo è parte della dotazione organica dell'AIFA e l'art. 31, comma 2, prevede che le relative ispezioni sono parte della normale attività istituzionale degli ispettori in servizio presso gli uffici ispettivi dell'AIFA;
  - b) per quanto riguarda le spese di formazione e aggiornamento degli ispettori ed altre eventuali spese per il funzionamento dell'ispettorato, esse sono coperte, come previsto dal già richiamato D.L.vo 211/2003, art. 15, comma 13, dalle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni;
  - c) per quanto concerne le spese vive connesse con le ispezioni (rimborso spese di viaggio, di missione, etc), esse sono coperte dall'industria farmaceutica, che riceve

- l'ispezione, o dalle organizzazioni private, delegate dalla stessa, come previsto dal D.L.vo 211/2003, art. 15, commi 9 e 10, e dal D.L.vo 219/2006, art. 53, comma 13;
- d) nei casi di ispezioni a strutture pubbliche le spese vive sono coperte dalle entrate derivanti dalle tariffe per le ispezioni alle strutture industriali come previsto dal già richiamato art. 15, comma 13, del D.L.vo 211/2003. Infatti le richiamate norme prevedono per l'AIFA due tipologie di entrate nei casi di ispezioni alle strutture private o alle sperimentazioni da esse promosse: una riguarda il rimborso delle spese vive e l'altra il versamento di specifiche tariffe prefissate dal Decreto del Ministro della salute 24 maggio 2004.
- e) L'articolo 40 prevede la seguente clausola di salvaguardia:  
*"Le Amministrazioni pubbliche provvedono agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse finanziarie, umane e strumentali già previste a legislazione vigente e senza oneri aggiuntivi a carico della finanza pubblica".*

Verifica del Ministero dell'economia e delle finanze  
Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato ai sensi e per  
gli effetti dell'art. 11-ter della legge 5 agosto 1978 n. 468  
provvedimento privo di effetti finanziari

IL RAGIONIERE GENERALE DELLO STATO

2 AGO, 2007

SCHEMA DECRETO LEGISLATIVO RECANTE ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 2005/28/CE RELATIVA AI PRINCIPI E LE LINEE GUIDA DETTAGLIATE PER LA BUONA PRATICA CLINICA, AI MEDICINALI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE A USO UMANO NONCHÉ AI REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE O IMPORTAZIONE DI TALI MEDICINALI

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 25 gennaio 2006, n. 29 recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2005, ed in particolare l'articolo 1 e l'allegato B;

Vista la direttiva 2005/28/CE della Commissione che stabilisce i principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica dei medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali;

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

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Visto il Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica), relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del ... ;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del ....;

Acquisiti i pareri espressi dalle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del ...;

Sulla proposta del Ministro per le politiche europee e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e dello sviluppo economico;

Emana

il seguente decreto legislativo

## **CAPO I DEFINIZIONI E CAMPO DI APPLICAZIONE**

### Art. 1 (Definizioni)

1. Ai fini del presente decreto valgono le seguenti definizioni:

- a) AIC: autorizzazione all'immissione in commercio a norma del decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219.
- b) AIFA: Agenzia italiana del farmaco istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n.326.
- c) Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice o GCP) ( o norme di buona pratica clinica): insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani.
- d) Comitato etico: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato e che svolge i compiti di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alle norme di Buona Pratica Clinica definite nell'allegato 1 al decreto del Ministro

della sanità 15 luglio 1997, “Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n° 191 del 18 agosto 1997 e al decreto ministeriale 12 maggio 2006 “Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n°.194 del 22 agosto 2006.

- e) Dossier per lo sperimentatore: raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell’uomo.
- f) Ispettorato GCP: Ispettorato di cui all’art. 15, comma 8 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 che svolge i compiti richiamati al medesimo articolo 15 e che si identifica con l’ “Ufficio attività ispettive di buona pratica clinica (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, follow up delle ispezioni, promozione di norme e linee guida di buona pratica clinica, mutuo riconoscimento nel settore; ispezioni di farmacovigilanza” di cui al regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell’ordinamento del personale dell’Agenzia italiana del farmaco pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 29 giugno 2005, n. 149.
- g) Ispezioni: svolgimento da parte degli Uffici Ispettivi dell’AIFA o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti ai fini della verifica della conformità al presente decreto, alle norme di buona pratica clinica e alle altre norme vigenti nel settore delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. L’ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione o presso le strutture di organizzazione di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall’AIFA e dalle altre autorità sopra richiamate.
- h) Medicinale sperimentale: 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un’autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla



forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

i) Paesi terzi: Paesi non appartenenti all'Unione Europea.

**l)** Paziente: soggetto affetto da patologia o che comunque si trovi, anche solo temporaneamente, in uno stato di sofferenza fisica o psichica o di modificazione dei normali parametri fisiologici tale da determinare sofferenza fisica o psichica o rischi per la salute.

**m)** Promotore: una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica.

**n)** Sperimentatore: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

**o)** Sperimentazione clinica: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia nonché altri elementi di carattere scientifico e non, effettuata in un unico centro o in più centri, in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea o in Paesi terzi.

**p)** Sperimentazione non interventistica: uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove l'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio, e nella quale ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio.

**q)** Sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali: sperimentazioni promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati

nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali.

- d) Sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali: sperimentazioni cliniche che presentino i requisiti di cui all'articolo 1, comma 2, lettere a), b), c), d) del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005.
- s) Uffici Ispettivi: l'Ispettorato di cui alla lettera f) nonché "l'Ufficio attività ispettive di buona pratica di fabbricazione (GMP) sulla produzione dei medicinali, dei gas medicinali e coordinamento con l'ISS per gli adempimenti ispettivi sui centri ematologici, mutuo riconoscimento nel settore" e "l'Unità dirigenziale con funzioni ispettive sulla produzione delle materie prime finalizzate alla produzione dei medicinali" di cui al regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, di cui alla delibera del Consiglio d'Amministrazione AIFA 19 maggio 2005, n. 13 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 29 giugno 2005, n. 149.

## Art. 2

### *(Campo di applicazione)*

1. Il presente decreto legislativo, con riferimento ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione, stabilisce:

- a) i principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi, previsti dall'articolo 1, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per la progettazione, la conduzione, la registrazione e la comunicazione degli esiti di sperimentazioni cliniche sull'uomo di tali medicinali, al fine di assicurare la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa;
- b) i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione di tali medicinali, previsti dall'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

- c) le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, sull'archiviazione, sulla idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione previste dall'articolo 15, comma 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.
2. Il presente decreto legislativo non si applica alle sperimentazioni non interventistiche.

## CAPO II

### BUONA PRATICA CLINICA NELLA PROGETTAZIONE, CONDUZIONE, REGISTRAZIONE E COMUNICAZIONE DEGLI ESITI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

#### SEZIONE 1

#### BUONA PRATICA CLINICA

##### Art. 3

##### *(Principi di Buona pratica clinica)*

1. La tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione prevale sugli interessi della scienza e della società.
2. Prima che una sperimentazione abbia inizio, devono essere valutati rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto della sperimentazione sia per la collettività. Una sperimentazione può essere iniziata e continuata solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.
3. Le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità con la Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per le sperimentazioni mediche sugli esseri umani, adottata dall'Assemblea generale dell'Associazione medica mondiale, (1996) e nel rispetto delle norme di Buona Pratica Clinica e delle disposizioni normative applicabili.
4. Prima che il soggetto sia sottoposto a sperimentazione è necessario acquisirne il consenso libero, specifico ed informato.
5. Le sperimentazioni cliniche devono essere valide dal punto di vista scientifico, descritte in un protocollo chiaro e dettagliato e guidate dai principi etici in tutti i loro aspetti.

6. Le informazioni cliniche e non cliniche, che siano disponibili su un farmaco in fase di sperimentazione devono essere adeguate a giustificare la sperimentazione clinica in progetto.

7. La sperimentazione deve essere condotta in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto il parere favorevole di un comitato etico indipendente e che definisca, tra l'altro, i criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti della sperimentazione clinica, il monitoraggio e gli aspetti concernenti la pubblicazione dei dati. Lo sperimentatore e il promotore tengono conto di tutte le indicazioni relative all'avvio e alla realizzazione della sperimentazione clinica espresse dal Comitato etico e dall'Autorità competente.

8. Chiunque conduca o partecipi alla realizzazione della sperimentazione deve essere qualificato, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti.

9. Devono essere attuati sistemi con procedure prefissate e da osservare per garantire la qualità di ogni singolo aspetto della sperimentazione.

10. Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso.

11. Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.

12. Le cure mediche prestate ai soggetti in sperimentazione e le decisioni di natura medica prese nel loro interesse ricadono sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato o, se del caso, di un odontoiatra qualificato.

13. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

#### Art.4

*(Osservanza della Buona Pratica Clinica)*

1. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, devono essere progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica di cui all'art. 3.
2. Le linee guida dettagliate di buona pratica clinica per le sperimentazioni a fini industriali, da osservare ai sensi dell'articolo 1, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche, sono quelle stabilite dal presente decreto legislativo e dall'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità del 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n° 191 del 18 agosto 1997.
3. Le sperimentazioni a fini non industriali debbono seguire le linee dettagliate di buona pratica clinica di cui al presente decreto legislativo, tenendo conto di quanto specificato nell'allegato 1 al richiamato decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997.

## SEZIONE 2 COMITATO ETICO

### Art. 5 (*Comitato etico*)

1. Ciascun Comitato etico, di cui all'articolo 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, adotta le norme procedurali necessarie all'osservanza dei requisiti stabiliti nel medesimo decreto legislativo e, in particolare, negli articoli 6, 7 e 8, nonché necessarie all'applicazione di quanto stabilito dal decreto del Ministro della salute 12 maggio 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 194 del 22 agosto 2006 recante "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali".
2. I Comitati etici devono, in ogni caso, conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica di cui al Capo IV, per almeno sette anni dopo il completamento della sperimentazione stessa.
3. La trasmissione delle informazioni tra i Comitati etici e tra i Comitati etici e le autorità competenti è parte integrante dei compiti dei Comitati etici ed è svolta tramite l'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche di cui all'articolo 11, comma 4 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

## SEZIONE 3 PROMOTORE

### Art.6 (*Promotore*)

1. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA, da emanarsi entro 180 giorni dall'entrata in vigore del presente decreto sono stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere in possesso i promotori delle sperimentazioni a fini industriali, per l'esercizio delle attività da loro direttamente svolte in Italia in qualità di promotori, necessari ai fini della garanzia della qualità delle sperimentazioni.

2. Il possesso dei requisiti minimi di cui al precedente comma 1, nonché quelli di cui al decreto ministeriale previsto dall'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, è attestato dal promotore mediante autocertificazione presentata al Comitato etico insieme alla domanda a fini dell'espressione dei pareri di cui agli art. 6 e 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

3. Il promotore può delegare in tutto o in parte le sue funzioni connesse con la sperimentazione, a una società, a un'istituzione o a un'organizzazione in possesso dei requisiti di cui al decreto ministeriale previsto dall'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Il promotore può altresì delegare una parte delle sue funzioni ad una persona fisica, purché in possesso dei requisiti minimi previsti, per le funzioni equivalenti, dal suddetto medesimo decreto ministeriale.

In tutti i casi il promotore conserva la responsabilità di garantire che la realizzazione delle sperimentazioni e i dati finali generati dalle medesime soddisfino le disposizioni del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, del presente decreto e delle norme di buona pratica clinica di cui all'allegato 1 del decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n° 191 del 18 agosto 1997.

4. La medesima persona può contemporaneamente svolgere il ruolo di promotore e di sperimentatore nel caso in cui lavori alle dipendenze delle strutture di cui al decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, art. 1, comma 2, lettera a) pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 43 del 22 febbraio 2005 e limitatamente ai casi in cui svolga il ruolo di promotore di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei propri compiti istituzionali.

5. Per le sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente decreto non sono consentiti accordi di carattere economico diretti tra il promotore e lo

sperimentatore. Tali accordi possono essere stipulati solo con l'amministrazione della struttura ove opera lo sperimentatore.

#### SEZIONE 4 DOSSIER PER LO SPERIMENTATORE

##### Art. 7 *(Dossier per lo Sperimentatore)*

1. Il dossier per lo sperimentatore, di cui all'articolo 2, comma 1, lettera g), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, deve contenere almeno le informazioni relative alle tematiche elencate nel paragrafo 7 dell'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n° 191 del 18 agosto 1997, da presentare in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non pubblicitaria, in modo tale da consentire allo sperimentatore clinico o al potenziale sperimentatore, nonché al Comitato etico di comprenderle e di effettuare una valutazione imparziale – sotto il profilo dei rischi e benefici – dell'adeguatezza della sperimentazione clinica in progetto.
2. Il precedente comma 1 si applica anche ad ogni aggiornamento del dossier per lo sperimentatore.
3. Se il medicinale in fase di sperimentazione è provvisto di una AIC, il riassunto delle caratteristiche del prodotto può sostituire il dossier per lo sperimentatore, fatta salva la necessità di integrare tale riassunto con le informazioni riguardanti ogni eventuale ulteriore uso diverso da quello previsto nel provvedimento di AIC.
4. Il dossier per lo sperimentatore è convalidato e aggiornato dal promotore almeno una volta l'anno.

#### CAPO III PRODUZIONE E IMPORTAZIONE

##### Art. 8 *(Autorizzazione alla produzione e all'importazione)*

1. L'autorizzazione di cui all'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, che viene rilasciata conformemente a quanto previsto dal titolo IV del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, deve essere richiesta per la fabbricazione totale o parziale dei medicinali in fase di sperimentazione ivi comprese le operazioni di divisione e di confezionamento primario e secondario e di presentazione. L'autorizzazione è necessaria anche nei casi in cui i prodotti fabbricati siano destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione deve essere richiesta anche per l'importazione in Italia da Paesi terzi.

3. L'autorizzazione di cui al primo periodo del comma 1, non è richiesta per le attività di seguito elencate quando vengono effettuate nelle strutture autorizzate alla sperimentazione e sempre che i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati ad essere utilizzati esclusivamente in tali strutture:

a) ricostituzione prima dell'uso, se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attività clinica;

b) operazioni di confezionamento primario, secondario, e di presentazione se effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

c) operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialità medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.

4. Nei casi di cui al comma 3, lettere b) e c) il farmacista provvede a redigere il rendiconto di preparazione per ciascun lotto.

#### Art. 9

##### *(Domanda di autorizzazione)*

1. Per ottenere l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione, il richiedente deve presentare domanda all'AIFA, allegando i relativi documenti e specificando:



- a) le tipologie di medicinali e le forme farmaceutiche che si intendono fabbricare o importare;
- b) le operazioni di fabbricazione o importazione;
- c) il procedimento di fabbricazione, quando necessario, e, in particolare, nel caso di inattivazione di agenti virali o non convenzionali ;
- d) il luogo in cui i prodotti saranno fabbricati ovvero i locali adatti e sufficienti di cui dispone per la loro fabbricazione o per le attività connesse all' importazione, nonché le attrezzature tecniche, gli impianti di controllo e le modalità di produzione di cui si avvale, in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 relative alla fabbricazione, al controllo e all'immagazzinamento dei prodotti;
- e) il nominativo di almeno una persona qualificata di cui dispone in modo permanente e continuativo a norma dell'articolo 13, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e i riferimenti del relativo decreto di idoneità.

2. Ai sensi della lettera a) del comma 1 per "tipologie di medicinali " si intendono: prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano, prodotti immunologici, prodotti per la terapia genica e cellulare somatica, prodotti di biotecnologia, prodotti estratti dall'uomo o da animali, prodotti vegetali, prodotti omeopatici, prodotti radiofarmaceutici e prodotti contenenti principi attivi di origine chimica.

#### Art. 10

##### *(Rilascio dell'autorizzazione)*

1. L'AIFA rilascia l'autorizzazione entro 90 giorni dal giorno in cui riceve una domanda completa solo dopo che l'esattezza dei dati forniti dal richiedente in conformità con il precedente articolo 9, sia stata verificata mediante una ispezione di buona pratica di fabbricazione di cui all' art. 53, comma 1, del decreto legislativo 24 aprile 2006 n. 219.
2. L'AIFA può richiedere ulteriori informazioni sui dati forniti a norma dell'articolo 9, comma 1, incluse le informazioni riguardanti la persona qualificata a disposizione del richiedente di cui all'articolo 9, comma 1, lettera e). Nel caso in cui l'AIFA eserciti tale facoltà, il termine di cui al comma 1 è sospeso fino alla presentazione delle informazioni richieste.

Art. 11  
*(Specifiche dell'autorizzazione)*

1. Per garantire l'osservanza dei requisiti di cui all' articolo 9 l'autorizzazione può essere vincolata al rispetto di taluni obblighi imposti all'atto del suo rilascio o successivamente.
2. L'autorizzazione si applica soltanto ai locali indicati nella domanda e alle tipologie di medicinali e alle forme farmaceutiche indicati nella medesima a norma dell'articolo 9, comma 1, lettera a).

Art. 12  
*(Obblighi del titolare dell'autorizzazione)*

1. Il titolare dell'autorizzazione è tenuto a:
  - a) disporre di personale addetto alla fabbricazione e ai controlli che risponda ai requisiti di cui al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;
  - b) non cedere medicinali in fase di sperimentazione o autorizzati al commercio, se non in conformità con la legislazione vigente;
  - c) informare previamente l'AIFA di qualsiasi modifica che intenda apportare ai dati forniti a norma dell'articolo 9, comma 1;
  - d) informare immediatamente l'AIFA allorché sia stato improvvisamente necessario procedere alla sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 13, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 ;
  - e) consentire in qualsiasi momento al personale ispettivo dell'AIFA l'accesso ai suoi locali;
  - f) mettere a disposizione della persona qualificata tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
  - g) conformarsi ai principi e alle linee direttrici fissati dal diritto comunitario per la buona pratica di fabbricazione.

Art. 13

*(Modifiche dell'autorizzazione)*

1. Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda la modifica dei dati di cui all'articolo 9, comma 1, la durata del relativo procedimento non deve superare i 30 giorni. In casi di rilevanza dei dati modificati tale termine può essere prorogato fino a 90 giorni.

Art. 14

*(Sospensione o revoca dell'autorizzazione)*

1. L'AIFA sospende o revoca, in tutto o in parte, l'autorizzazione alla fabbricazione se il titolare dell'autorizzazione non adempie in un qualsiasi momento alle relative disposizioni.

Art. 15

*(Farmacie ospedaliere autorizzate alla produzione)*

1. Ai sensi dell' articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere scientifico privati, sono autorizzate, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'art. 13, comma 2, del medesimo richiamato decreto legislativo, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci di cui al successivo articolo 15, purché:
  - a) il farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, comma 3, lettera a) e comma 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
  - b) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
  - c) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro;

- d) detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;
- e) il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

2. L'autorizzazione di cui al precedente comma 1 si applica anche all'importazione di medicinali purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purché il farmacista responsabile della produzione di cui al comma 1, lettera a) si assuma la responsabilità:

- a) dei compiti previsti dall'articolo 13, comma 3, lettere a), b) e c), e comma 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;
- b) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;
- c) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso farmacista responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

3. L'AIFA può disporre le ispezioni di cui all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di farmacia ospedaliera che non posseda uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per dette farmacie l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.

4. Nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

#### Art. 16

*(Laboratori pubblici per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare autorizzati alla produzione)*

1. Ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, i laboratori per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di Ricovero e Cura a Carattere scientifico privati, sono autorizzati, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'articolo 13, comma 2, del medesimo richiamato decreto legislativo, alla produzione di radiofarmaci sperimentali, purché:

- a) il responsabile della produzione sia in possesso dei requisiti previsti dalle norme vigenti per la preparazione dei radiofarmaci e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, comma 3, lettera a) e comma 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;
- b) il laboratorio per la produzione di radiofarmaci sia autorizzato conformemente alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci non sperimentali;
- c) i radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;
- d) detti radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro;
- e) detti radiofarmaci sperimentali siano prodotti in conformità alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci;
- f) il responsabile legale delle istituzioni ove operano i suddetti laboratori trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma almeno 60 giorni prima dell'avvio di tali produzioni.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 si applica anche all'importazione di radiofarmaci sperimentali purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purché il responsabile di cui al comma 1, lettera a), si assuma la responsabilità:

- a) dei compiti previsti dall'articolo 13, comma 3, lettere a), b) e c), e comma 4 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;
- b) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;
- c) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche

pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

3. Fatta salva la vigilanza sui laboratori di preparazione di radiofarmaci, attribuita dalle norme vigenti agli organi del Servizio sanitario nazionale competenti per territorio, potranno anche essere disposte ispezioni da parte dell'AIFA ai sensi dell'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di laboratorio che non posséga uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per detti laboratori l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.

4. Nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

#### CAPO IV

### IL FASCICOLO PERMANENTE DELLA SPERIMENTAZIONE E L'ARCHIVIAZIONE

#### Art. 17

#### *(Fascicolo permanente della sperimentazione)*

1. Il fascicolo permanente della sperimentazione previsto dall' articolo 15, comma 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 è costituito dai documenti essenziali che consentono l'effettuazione della sperimentazione clinica e la valutazione della qualità dei dati conseguiti. Detti documenti devono dimostrare se lo sperimentatore e il promotore hanno adempiuto ai principi e alle linee guida dettagliate relative alla buona pratica clinica, di cui al presente decreto legislativo e di cui all'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n° 191 del 18 agosto 1997, fatto salvo quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 22 febbraio 2005, nonché a tutte le norme applicabili, in particolare, all'allegato 1 al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e alle norme autorizzative della sperimentazione di cui al richiamato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

2. Il fascicolo permanente della sperimentazione fornisce le basi per il controllo da parte del responsabile della verifica della qualità individuato dal promotore e per l'ispezione da parte dell'AIFA.
3. Il contenuto dei documenti essenziali deve essere adeguato al carattere specifico di ciascun periodo temporale in cui si svolge la sperimentazione clinica.
4. Con Provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA vengono stabilite linee guida supplementari per specificare il contenuto di tali documenti, tenuto conto, anche delle linee guida della Commissione europea in materia.
5. La conduzione di sperimentazioni in difformità a quanto previsto dalle norme di cui al comma 1, comprese quelle relative alla autorizzazione dei siti ove venga compiuta qualsiasi attività connessa con la sperimentazione, nonché l'inadeguatezza o la mancanza della documentazione di cui al presente capo, comportano la non utilizzabilità dei risultati delle sperimentazioni ai fini dell'AIC.

#### Art. 18

##### *(Conservazione dei documenti essenziali)*

1. Fatto salvo quanto previsto per i titolari di AIC dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e relativi allegati, il promotore e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno sette anni dal completamento della medesima; debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore.
2. I documenti essenziali devono essere archiviati in modo da poter essere facilmente messi a disposizione delle autorità competenti qualora queste li richiedano.
3. I dati originali di una sperimentazione clinica devono essere registrati e conservati in cartella clinica; qualora tali cartelle per soggetti ambulatoriali non siano previste dalla prassi della struttura o dell'ambulatorio sede della sperimentazione, le stesse dovranno essere predisposte ai fini del presente articolo. Tali disposizioni si applicano a tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche, comprese le bioequivalenze e biodisponibilità.
4. Le cartelle cliniche di cui al comma 3, devono essere custodite per il periodo massimo di tempo previsto dalla struttura sanitaria o dallo studio medico, ma comunque per non meno del periodo di cui al comma 1.

5. Le spese relative alle attività di cui al presente articolo non devono comportare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

6. In caso di sperimentazione condotta in strutture di Paesi terzi, i cui risultati vengono presentati per l'AIC in Italia, dette strutture devono possedere requisiti almeno equivalenti a quelli previsti per le strutture italiane, da dimostrare anche tramite la documentazione di cui al presente Capo, in mancanza dei quali i risultati delle sperimentazioni non possono essere presi in considerazione ai fini di AIC.

#### Art. 19

##### *(Trasferimento dei documenti)*

1. Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati a norma dell'articolo 18; in caso di ispezioni di cui all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, il nuovo proprietario è tenuto al pagamento del rimborso delle relative spese e al versamento della tariffa di cui al decreto del Ministro della salute, 24 maggio 2004 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 128 del 3 giugno 2004.

#### Art. 20

##### *(Responsabili degli archivi)*

1. Il promotore nomina all'interno della sua organizzazione le persone responsabili degli archivi.

2. L'accesso agli archivi è limitato alle persone responsabili a tal fine nominate.

#### Art. 21

##### *(Modalità di conservazione dei documenti)*

1. I mezzi utilizzati per conservare i documenti essenziali devono garantire che i documenti rimangano completi e leggibili per il periodo di conservazione prestabilito e possano essere messi a disposizione delle autorità competenti, qualora queste lo richiedano.

2. Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.



CAPO V  
QUALIFICAZIONE E ATTIVITA' DEGLI ISPETTORI DI BUONA  
PRATICA CLINICA

Art. 22

*(Qualificazione degli ispettori di Buona Pratica Clinica)*

1. Gli ispettori designati dall'AIFA a norma dell'articolo 15, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, devono salvaguardare la riservatezza delle informazioni qualora accedano a dati riservati nello svolgimento delle ispezioni relative alla buona pratica clinica, in conformità alle disposizioni comunitarie, alle normative nazionali e accordi internazionali.
2. L'AIFA provvede affinché tra i requisiti degli ispettori siano presenti la laurea in medicina, in farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche, biologia o altra laurea in discipline scientifiche pertinenti, come stabilito dalle procedure adottate dall'Ispettorato GCP.
3. L'AIFA, con modalità da dettagliare tramite le procedure dell'Ispettorato GCP, assicura che gli ispettori ricevano una formazione adeguata, che il loro fabbisogno di formazione sia sottoposto a regolare valutazione e che siano adottate le misure necessarie per il mantenimento e il miglioramento delle loro competenze.
4. L'AIFA garantisce altresì che gli ispettori siano a conoscenza dei principi e dei procedimenti che si applicano allo sviluppo dei medicinali e alla ricerca clinica. Gli ispettori devono anche essere a conoscenza della legislazione comunitaria e nazionale e delle linee guida che si applicano alla realizzazione delle sperimentazioni cliniche e al rilascio di autorizzazioni alla commercializzazione.
5. Gli ispettori devono conoscere le procedure, i sistemi di registrazione dei dati clinici, l'organizzazione e la regolamentazione del sistema di assistenza sanitaria vigenti in Italia e, in caso di ispezione in Stati membri e in Paesi terzi, le relative regolamentazioni.
6. L'Ispettorato conserva la documentazione aggiornata relativa alle qualificazioni, alla formazione e all'esperienza di ciascun ispettore.
7. Ogni ispettore riceve la documentazione contenente le procedure operative standard in tema di ispezione nonché quelle relative ai compiti, alle responsabilità e agli obblighi degli ispettori, in generale e in materia di formazione continua. Tali procedure, nonché le altre del presente Capo e del

Capo VI, da approvare da parte del Direttore dell'Ispettorato, devono essere periodicamente aggiornate.

8. Gli ispettori devono essere dotati di adeguati mezzi di identificazione.

9. Ciascun ispettore firma una dichiarazione da cui risultino gli eventuali vincoli finanziari o di altro tipo intercorrenti tra esso e i soggetti da ispezionare. Detta dichiarazione deve essere presa in considerazione nel momento della assegnazione delle ispezioni ai singoli ispettori al fine di evitare conflitti di interesse.

#### Art. 23 (Gruppo ispettivo)

1. Per garantire la presenza delle competenze necessarie nell'ambito di determinate ispezioni, l'AIFA può designare, per ciascuna ispezione, più ispettori ed eventualmente esperti che abbiano collettivamente le qualificazioni ed esperienze adeguate ai fini dello svolgimento della specifica ispezione.

2. Il Gruppo ispettivo è coordinato da un ispettore in possesso di esperienza specifica, come previsto dalle procedure di cui all'art. 22.

### CAPO VI PROCEDURE DI ISPEZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

#### Art. 24 (Tipologia d'ispezione)

1. Le ispezioni relative alla buona pratica clinica possono svolgersi in una delle seguenti situazioni:

a) prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche;

b) nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione;

c) nell'ambito delle verifiche successive alle autorizzazioni alla commercializzazione.

2. In conformità con l'articolo 15 , comma 2 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le ispezioni possono essere richieste e coordinate dall'Agenzia europea per i medicinali nell'ambito dell'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, con particolare riguardo alle sperimentazioni relative alle domande presentate mediante la procedura stabilita da detto regolamento.

3. Le ispezioni sono realizzate in conformità con le linee guida sulle ispezioni, elaborate in ambito comunitario a sostegno del riconoscimento reciproco delle risultanze delle ispezioni in medesimo ambito comunitario.

4. L'Ispettorato provvede al miglioramento e all'armonizzazione delle linee guida sulle ispezioni, in collaborazione con la Commissione europea e l'EMEA, nonché con altre organizzazioni internazionali e Paesi terzi, mediante ispezioni congiunte, accordi relativi a procedure, a procedimenti e a specifici programmi di collaborazione e condivisione di esperienze e formazione.

#### Art. 25

(Documentazione relativa alla buona pratica clinica)

1. L'Ispettorato predispone e rende pubblicamente disponibile la documentazione relativa all'adozione dei principi di buona pratica clinica e alle relative modalità applicative.

2. Esso elabora proposte relative all'ambito giuridico e amministrativo nel quale sono svolte le attività di buona pratica clinica, le ispezioni e le sperimentazioni, nonché relative ai poteri degli ispettori per quanto riguarda l'accesso ai fini ispettivi alle strutture comunque coinvolte nella gestione della sperimentazione clinica e nell'iter che ne consente la realizzazione nonché alla relativa documentazione. Al riguardo esso provvede affinché, su richiesta, e qualora sia opportuno, anche gli ispettori delle autorità competenti degli altri Stati membri e dei Paesi terzi abbiano accesso ai centri di sperimentazione clinica e ai dati.

#### Art. 26

(Risorse dell'Ispettorato)

1. L'AIFA fornisce risorse sufficienti e in particolare designa un numero adeguato di ispettori per garantire l'effettiva verifica dell'osservanza della buona pratica clinica.

2. Tutte le spese occorrenti per le attività ispettive in Italia e all'estero condotte ai sensi del presente decreto e dei decreti legislativi 24 giugno 2003, n. 211 e 24 aprile 2006, n. 219, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla immissione in commercio, sono a carico, secondo i casi, delle aziende farmaceutiche ispezionate, di quelle richiedenti l'autorizzazione al commercio, dei promotori della sperimentazione, delle organizzazioni private di cui all'articolo 15, comma 10, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, dei soggetti titolari di autorizzazione all'immissione al commercio al momento dell'ispezione nonché dei proprietari dei dati al momento dell'ispezione. Nei casi in cui più soggetti tra quelli nominati sono coinvolti a diverso titolo nelle sperimentazioni ispezionate o nella utilizzazione o possesso dei relativi risultati, le spese per le ispezioni sono da attribuire "pro quota" a ciascuno dei soggetti coinvolti.

3. Le tariffe per le ispezioni di cui al punto 4 dell'allegato 3 al decreto del Ministro della salute 24 maggio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.128 del 3 giugno 2004 e successivi aggiornamenti, sono versate per intero da ciascuno dei titolari di AIC o richiedenti l'AIC.

4. Il mancato versamento delle tariffe e dei rimborsi di cui al presente articolo entro 15 giorni dal ricevimento della relativa richiesta, fatte salve le altre misure di cui può avvalersi l'AIFA per il recupero delle somme, determina:

a) nei casi in cui inadempiente sia un'azienda farmaceutica, l'interruzione da parte dell'AIFA dei procedimenti per il rilascio delle autorizzazioni inerenti alla medesima azienda;

b) nei casi in cui inadempiente sia una organizzazione di cui all'art. 15, comma 10, del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, la sospensione dell'esercizio delle funzioni che i promotori possono delegare a tali strutture.

5. L'interruzione dei procedimenti per il rilascio delle autorizzazioni di cui al precedente comma 4, lettera a), nonché la sospensione all'esercizio delle funzioni di cui al medesimo comma 4, lettera b), saranno revocate al momento del ricevimento da parte dell'AIFA degli importi dovuti.

Art. 27  
(*Procedure ispettive*)

1. L'Ispettorato stabilisce le procedure per:

- a) la verifica dell'osservanza della buona pratica clinica, tra cui le modalità che l'ispettore deve seguire nell'esaminare le procedure di gestione delle sperimentazioni da parte del promotore, nell'esaminare le procedure secondo cui vengono programmate, realizzate, controllate e registrate le sperimentazioni cliniche, nonché nel controllare le misure messe in atto, a seguito di quanto disposto dall'Ispettorato successivamente all'ispezione, dal promotore, dagli sperimentatori e dai responsabili delle strutture comunque coinvolte nella gestione delle sperimentazioni e nell'iter che ne consente la realizzazione.
- b) la designazione di esperti che accompagneranno gli ispettori in caso di necessità;
- c) la richiesta di ispezioni o di assistenza da altri Stati membri, in conformità con l'articolo 15, commi 2, 4, 5, 8 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 e per cooperare nei centri di ispezione di un altro Stato membro;
- d) l'organizzazione di ispezioni in Paesi terzi.

#### Art. 28

*(Archivio dell'Ispettorato)*

1. L'Ispettorato conserva per almeno 15 anni i documenti delle ispezioni nazionali ed internazionali con particolare riguardo alla situazione relativa all'osservanza delle buone pratiche cliniche e dei relativi provvedimenti consequenziali.

#### Art. 29

*(Armonizzazione Comunitaria delle procedure)*

1. L'Ispettorato provvede affinché le procedure di ispezione nazionali siano armonizzate con le linee guida in materia e con i relativi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione europea e partecipa a tal fine ai relativi lavori comunitari e internazionali.

#### Art. 30

*(Riservatezza dei dati e dei rapporti di ispezione)*

1. L'Ispettorato provvede affinché la riservatezza dei dati sia salvaguardata dagli ispettori ed altri esperti. Relativamente ai dati personali devono essere

rispettate le disposizioni del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

2. I rapporti di ispezione, fatti salvi gli eventuali aspetti di riservatezza, vengono forniti dall'Ispettorato al promotore della sperimentazione, allo sperimentatore, al Comitato etico e ai responsabili delle strutture comunque coinvolte nella sperimentazione e possono essere messi a disposizione degli altri Stati membri e dell'Agenzia europea dei Medicinali (EMEA), su richiesta motivata. Possono altresì essere messi a disposizione dei Paesi terzi in funzione degli accordi con questi conclusi dalla Comunità europea o tra l'AIFA e le autorità regolatorie o sanitarie di tali Paesi.

3. A seguito del rapporto di ispezione l'Ispettorato dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione in corso conforme alle norme di buona pratica clinica.

#### Art. 31

##### *(Funzioni dell'Ispettorato)*

1. Con provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA possono essere stabiliti ulteriori requisiti, funzioni e modalità operative dell'Ispettorato dell'AIFA per la realizzazione di quanto previsto dal presente decreto.

2. Le ispezioni di cui al presente decreto e quelle di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e 24 aprile 2006 n. 219 costituiscono adempimento degli obblighi istituzionali degli ispettori in servizio presso gli Uffici Ispettivi dell'AIFA.

3. Su proposta dell'Ispettorato, con provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA, sono stabiliti i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'art. 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni di fase I.

4. Con le medesime modalità di cui al comma 3 vengono aggiornati i requisiti tecnici di cui all'allegato al decreto del Ministro della sanità 19 marzo 1998 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n° 122 del 28 maggio 1998.

5. Nei provvedimenti di cui ai commi 3 e 4 vengono indicate le modalità per il riconoscimento del possesso dei requisiti ivi previsti. In ogni caso l'esito di

eventuali verifiche dell'Ispettorato, prevale, ai fini del riconoscimento, su ogni diversa modalità.

6. Al fine di verificare la conformità delle sperimentazioni oggetto di ispezione ai principi etici della Buona Pratica Clinica di cui all'art. 3 commi 1, 2, 3, 4, e 5, l'Ispettorato può richiedere specifici pareri al Comitato Nazionale di Bioetica, istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, ai sensi del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, in data 28 marzo 1990.

#### Art. 32

*(Disposizioni a carattere generale)*

1. 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 ai principi e alle linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, alle relative attività ispettive, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali, e per garantire la qualità delle sperimentazioni.

### CAPO VII.

#### ULTERIORI DISPOSIZIONI

#### Art. 33

*(Modifiche all'art. 2 del D.L.vo 211/2003)*

1. All'articolo 2, comma 1, alla lettera a) del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 dopo le parole "*con l'obbiettivo di accertarne la sicurezza e l'efficacia*" sono aggiunte le seguenti:

*"nonché altri elementi di carattere scientifico e non,".*

2. All'articolo 2, comma 1, alla lettera c) del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 le parole "*e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici*" sono abrogate.

3. All'articolo 2, comma 1, la lettera d) del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 è sostituita dalla seguente:

*" d) Medicinale sperimentale: 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come*

*controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.*"

4. All'articolo 2, comma 1, lettera e) decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 le parole "*e/o finanziare*" sono sostituite dalle seguenti:  
"*ed eventualmente finanziare*";
5. All'articolo 2, comma 1, lettera t) dopo il punto 1) è inserito il seguente:  
"*1- bis) il Direttore generale dell'Azienda sanitaria locale competente per territorio nei casi di strutture private autorizzate alla sperimentazione clinica ai sensi della normativa vigente*".
6. All'articolo 2, comma 1, lettera t) punto 3), il numero "43" è sostituito da "*439, e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I*".

#### Art. 34

*(Modifiche all'art. 3 del D.L.vo 211/2003)*

1. All'articolo 3, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 sono apportate le seguenti modifiche :
  - a) alla lettera c) le parole "*di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675*" sono sostituite dalle seguenti:  
"*di cui al Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196*".
  - b) alla lettera g) le parole "*una persona di riferimento dalla quale*" sono sostituite dalle seguenti:  
"*un medico di riferimento operante nella struttura ove si svolge la sperimentazione dal quale*".

#### Art. 35

*(Modifiche all'art. 9 del D.L.vo 211/2003)*

1. All'articolo 9, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alla fine del primo periodo dopo le parole "geneticamente modificati" sono aggiunte le seguenti:



*“e per le sperimentazioni con prodotto farmaceutico di nuova istituzione, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I “.*

Art. 36

*(Modifiche all’art. 11 del D.L.vo 211/2003)*

1. All’articolo 11, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, il periodo che precede la lettera a), è sostituito dal seguente:

*“I Comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all’autorità competente, alla Regione o Provincia autonoma sede della sperimentazione e comunque in ogni caso all’AIFA, anche ai fini dell’inserimento nelle banche dati nazionale ed europea i seguenti dati:”*

Art. 37

*(Modifiche all’art. 13 del D.L.vo 211/2003)*

1. All’articolo 13, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alla lettera a), dopo la parola *“Italia”* sono aggiunte le seguenti:

*“o in Paesi dell’Unione europea o in Paesi terzi nei quali vige un accordo di Mutuo Riconoscimento con l’Unione europea nel settore della fabbricazione dei medicinali sperimentali;”*

Art. 38

*(Modifiche all’art. 17 del D.L.vo 211/2003)*

1. All’articolo 17, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole *“per il soggetto della sperimentazione”* sono abrogate.

Art. 39

*(Modifiche all’art. 22 del D.L.vo 211/2003)*

1. All’articolo 22, comma 3 le parole: *“ e g)”* sono sostituite dalle parole: *“ f), g) e h)”*.

2. All'articolo 22, comma 4, le parole: "*commi 1, lettere a) e g) e 2*" sono abrogate.

3. All'articolo 22, comma 5, dopo le parole: "*il promotore della sperimentazione*" sono inserite le seguenti parole: "*o lo sperimentatore*"; la parola "*inizia*" è sostituita dalla parola "*iniziano*"; le parole "*è soggetto*", sono sostituite dalle parole "*sono soggetti*".

4. All'articolo 22, comma 9, dopo le parole: "*le disposizioni*" sono inserite le seguenti parole: "*adottate dalle autorità competenti*" e le parole "*di cui all'articolo 12, commi 1 e 2*" sono sostituite dalle seguenti:

*"di cui all'articolo 12, commi 1, 3, 5 e 6"*.

#### Art. 40

*(Clausola di salvaguardia)*

1. Le Amministrazioni pubbliche provvedono agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse finanziarie, umane e strumentali già previste a legislazione vigente e senza oneri aggiuntivi a carico della finanza pubblica.

### CAPO VIII SANZIONI

#### Art. 41

*(Sanzioni)*

1. Salvo che il fatto costituisca reato e salvo quanto previsto dalle altre norme vigenti in materia, chiunque produca, predisponga o presenti, a fini di valutazione per atti autorizzativi o per pubblicazione, dati non conformi alla realtà, inerenti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui al presente decreto, tali da poter incidere sulla valutazione di quanto presentato, è sospeso per un periodo di tempo da 6 mesi a due anni, in relazione al ruolo svolto, dall'esercizio delle funzioni di produzione, predisposizione o presentazione di dati inerenti alle sperimentazioni dei medicinali, nonché dall'attività di sperimentatore e di richiedente autorizzazioni basate su sperimentazioni di medicinali e dall'attività di promotore di sperimentazioni o suo delegato. Ai soggetti di cui al precedente periodo si applica altresì la sanzione amministrativa pecuniaria da euro 40.000 a euro 240.000.

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 6, comma 5, del presente decreto, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria pari a tre volte l'importo economico previsto nell'accordo di cui al medesimo articolo 6, comma 5.
3. I promotori delle sperimentazioni a fini industriali che operano in carenza dei requisiti previsti dall'art. 6, comma 1 o in difformità a quanto previsto dal medesimo art. 6, comma 3 del presente decreto, e le organizzazioni private di cui all'art. 20, comma 3 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 che operano in carenza dei requisiti previsti dal decreto di cui al medesimo articolo 20, comma 3, sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 30.000 a euro 180.000 e alla sospensione dall'esercizio delle attività in ordine alle quali sono state riscontrate le carenze o difformità, per un periodo di tempo da 6 a 18 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai requisiti previsti e sanare le difformità riscontrate.
4. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque esegua sperimentazioni cliniche dei medicinali in difformità ai principi di buona pratica clinica di cui all'art. 3, del presente decreto legislativo, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 15.000 a 90.000.
5. Al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione o importazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui al capo III, ovvero prosegua l'attività di fabbricazione o importazione quando l'autorizzazione sia stata revocata o sospesa, si applica la sanzione di cui all'articolo 147, comma 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.
6. Chiunque non ottemperi alle prescrizioni di cui all'articolo 30, comma 3, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.000 a euro 30.000.

#### Art. 42

#### *(Procedure sanzionatorie)*

1. Le sanzioni amministrative di cui all'articolo 41 sono irrogate dal Ministero della salute, a seguito di istruttoria dell'AIFA.

Art. 43

(disposizioni finanziarie)

1. Dall'attuazione del presente decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato.

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