

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XII LEGISLATURA —————

N. 2593

DISEGNO DI LEGGE

presentato dal Presidente del Consiglio dei ministri e Ministro del tesoro

(DINI)

e dal Ministro della sanità

(GUZZANTI)

di concerto col Ministro di grazia e giustizia

(CAIANIELLO)

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 28 MARZO 1996 (*)

—————

Conversione in legge del decreto-legge 25 marzo 1996,
n. 161, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali

—————

—————

() Già presentato alla Camera dei deputati il 27 marzo 1996 e successivamente trasferito al Senato della Repubblica.*

INDICE

Relazione	<i>Pag.</i>	3
Relazione tecnica	»	10
Disegno di legge	»	11
Decreto-legge	»	12

ONOREVOLI SENATORI. - Nel corso degli ultimi mesi, vari episodi hanno evidenziato la presenza, nella legislazione in materia farmaceutica, di lacune in grado di arrecare seri pericoli per la salute pubblica. Le motivazioni di simili carenze sono da rintracciare nel fatto che tutti i principali interventi normativi di riforma del settore (che hanno inciso sul preesistente assetto risalente alla pregevole - ma almeno in parte inevitabilmente superata - «codificazione» del testo unico delle leggi sanitarie del 1934) sono stati occasionati dalla necessità di adeguare l'ordinamento nazionale alla disciplina elaborata in sede comunitaria. Da ciò è derivata un'evoluzione piuttosto eterogenea della nostra normativa, con una regolamentazione rigorosa e puntuale di tutti gli aspetti che hanno trovato una specifica disciplina nelle direttive CEE (si pensi, in particolare, alle procedure per il rilascio delle autorizzazioni alla produzione e all'immissione in commercio delle specialità medicinali, alle norme sui protocolli chimico-farmaceutici, tossico-farmacologici e clinici da presentare a corredo delle domande di autorizzazione alla immissione in commercio, a quelle sull'etichettatura, sul regime di fornitura e sulla pubblicità dei medicinali) e un'insufficiente definizione, invece, dei profili che non sono stati oggetto di adeguata armonizzazione a livello europeo.

Gli aspetti che, alla luce delle più recenti esperienze, destano maggiori preoccupazioni sono quelli inerenti all'uso sperimentale dei farmaci non ancora autorizzati per il commercio e quello dell'impiego dei medicinali già registrati per indicazioni o in condizioni diverse da quelle previste nei provvedimenti autorizzativi rilasciati dalla competente autorità sanitaria.

Per quanto riguarda l'inadeguatezza delle norme sulla sperimentazione clinica, basti

pensare che, a livello di fonte normativa primaria, l'unica disposizione intorno a cui ha ruotato, negli ultimi due decenni, l'intera prassi amministrativa era quella contenuta nell'articolo 1, secondo comma, lettera l) della legge 7 agosto 1973, n. 519, successivamente abrogato dall'articolo 5 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, che aveva affidato all'Istituto superiore di sanità il compito di accertare la composizione e l'innocuità dei farmaci «di nuova istituzione», prima della loro sperimentazione clinica sull'uomo. Ancor più dell'estrema stringatezza della disposizione, merita di essere segnalata la «debolezza» della stessa, in quanto non assistita da una specifica previsione sanzionatoria, a carattere penale o amministrativo, in grado di costituire un efficace deterrente contro le violazioni della norma e della sua disciplina di attuazione, recata da un decreto ministeriale (decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977, rettificato con decreto ministeriale 25 agosto 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 238 del 1° settembre 1977 e successivamente modificato con decreto ministeriale pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 215 del 6 agosto 1983) intervenuto a stabilire la procedura inerente agli accertamenti demandati all'Istituto superiore di sanità. Non può, inoltre, trascurarsi di ricordare che, in sede di ridefinizione normativa dei compiti del predetto Istituto, ai sensi della legge 23 ottobre 1992, n. 421, la disposizione in parola è stata declassata da legislativa a regolamentare (non è stata inclusa, infatti nel decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, ma nel decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754).

In presenza di una simile insufficienza normativa, è inevitabile che, prima o poi, l'esigenza di cercare comunque una risposta

ad urgenti istanze sanitarie e sociali potesse indurre anche qualificati ambienti scientifici a comportamenti discutibili, perchè diretti a far prevalere la pur legittima speranza di una valida soluzione dei problemi sulla necessità di mantenere l'attività di ricerca entro un quadro di controlli dell'autorità sanitaria. Quanto verificatosi nei mesi scorsi a proposito dell'impiego del prodotto UK 101 o dell'introduzione del metodo UROD di disintossicazione da oppiacei dimostra chiaramente la necessità di un urgente intervento legislativo che tracci almeno le linee essenziali e i confini non valicabili di una disciplina della sperimentazione clinica dei medicinali.

Ma anche sulla quotidiana pratica medica è indispensabile una riflessione critica, considerato che, alla luce dei più recenti sviluppi della farmacologia, non appare più difendibile il principio secondo cui il medico è assolutamente libero di scegliere «secondo scienza e coscienza» il trattamento cui sottoporre il proprio paziente. In effetti, le norme del regolamento sul servizio farmaceutico del 1938 che, implicitamente, consentono al medico di prescrivere qualsiasi sostanza medicinale non possono che suscitare perplessità in un contesto normativo che sottopone a sempre più rigorose verifiche preventive la commercializzazione di qualsiasi farmaco industriale; nè può dirsi coerente e adeguato all'esigenza di una efficace tutela della salute un atteggiamento che da un lato impedisca a un'azienda farmaceutica di commercializzare un medicinale con un'indicazione terapeutica per la quale non sussistano sufficienti evidenze documentali e dall'altro tolleri che il prodotto sia di fatto prescritto dal medico proprio per quell'indicazione scientificamente non comprovata.

Il decreto-legge allegato intende costituire un'ideale risposta alle esigenze ora evidenziate, mediante l'introduzione di una serie coordinata di disposizioni afferenti ai profili della sperimentazione dei medicinali e della loro utilizzazione al di fuori delle condizioni previste dalle autorizzazioni ministeriali per l'immissione in commercio.

Il primo dei 14 articoli di cui si compone il decreto apporta modifiche ai commi 4, 5 e 6 dell'articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, che disciplinano l'ipotesi della preparazione, da parte di un'impresa autorizzata alla produzione farmaceutica, di un determinato medicinale su specifica richiesta del medico, che si impegna ad utilizzare il prodotto sotto la propria responsabilità.

Sebbene il numero e la tipologia dei prodotti regolarmente in commercio come specialità medicinali consentano oggi di coprire una vastissima area di esigenze terapeutiche, permane la necessità di prevedere una norma che renda possibile, in casi particolari, il ricorso ad una preparazione *ad hoc*, allestita in uno stabilimento farmaceutico (non risultando a tal fine sempre sufficientemente attrezzato il laboratorio di cui dispone il farmacista) e pienamente rispondente, secondo il giudizio del medico curante, alle necessità di un ben individuato paziente. Senonchè i commi 4, 5 e 6 dell'articolo 25 oggi in vigore disciplinano questa fattispecie con modalità che lasciano margini a possibilità di abuso; di qui l'esigenza della modifica normativa prevista dall'articolo 1 del decreto-legge, diretta essenzialmente a:

1) chiarire che la preparazione del medicinale deve avvenire «di volta in volta» (e quindi non su larga scala) su richiesta del medico;

2) imporre la «personalizzazione» della prescrizione, mediante l'obbligo di indicazione sulla stessa del nome, cognome e indirizzo del paziente, nonchè delle esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea; in caso di temporanea non conoscenza dei dati relativi al paziente, è previsto che il medico ne indichi il motivo nella prescrizione e conservi comunque i dati predetti, una volta acquisiti;

3) esigere che il medico ottenga il consenso informato del paziente e, qualora il trattamento venga praticato in ospedale o in altro presidio sanitario, anche privato, informi il direttore sanitario o, in mancanza di questo, il responsabile sanitario;

XII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

4) disciplinare più dettagliatamente la «comunicazione» che l'impresa farmaceutica è tenuta ad inviare al Ministero della sanità, mediante la specificazione del termine (tre giorni) entro cui deve avvenire l'adempimento e la previsione dell'obbligo di allegare copia della prescrizione medica e di indicare nella comunicazione sia il prezzo praticato, sia le modalità eseguite per la preparazione e il controllo del medicinale;

5) prevedere espressamente - a conferma e rafforzamento della disposizione di carattere generale contenuta nel comma 8 dello stesso articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 - che, qualora in base ai dati comunicati si ravvisino rischi nell'uso del prodotto o incongruità nel prezzo praticato, il Ministro della sanità possa vietare o sottoporre a limiti e condizioni l'ulteriore preparazione ed impiego del medicinale;

6) aggiornare e integrare la disciplina sanzionatoria del comma 6 dell'articolo 25, prevedendo la possibilità che il Ministro della sanità disponga la chiusura dello stabilimento di produzione per un periodo da uno a sei mesi, in caso di ripetuta violazione delle disposizioni del comma 5 (mentre per la prima violazione viene mantenuta la previsione della sanzione amministrativa pecuniaria, sia pure triplicata nell'entità), nonchè l'assoggettamento del medico che violi le disposizioni del comma 4 al procedimento disciplinare previsto dal decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233, e successive modificazioni.

L'articolo 2 affronta il delicato problema di come la libertà di prescrizione del medico debba intendersi limitata dalle condizioni d'impiego di un medicinale approvate dai competenti organi ministeriali. Dopo l'enunciazione di principio, contenuta nel comma 1, secondo la quale, nel prescrivere un medicinale prodotto industrialmente, «il medico deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal

Ministro della sanità», vengono specificate, al comma 2, le deroghe ammesse a tale disposto: la possibilità d'impiego, in singoli casi, sotto la responsabilità del medico, di un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, è subordinata al verificarsi di tre condizioni: 1) che il medico stesso ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati per quella indicazione terapeutica o per quella via o modalità di somministrazione; 2) che tale impiego sia consolidato e conforme a linee-guida o lavori pubblicati su giornali scientifici accreditati in campo internazionale; 3) che il medico ottenga il consenso informato del paziente. È, inoltre, previsto l'obbligo, per lo stesso medico, di annotare sulla cartella clinica o su apposita scheda, che è tenuto a conservare per cinque anni, le ragioni del ricorso alla facoltà derogatoria prevista dal comma in esame.

Il comma 3 dello stesso articolo 2 stabilisce che, per il trattamento di determinate patologie, è consentito impiegare, anche in associazione, medicinali autorizzati per il commercio con diverse indicazioni terapeutiche, o diversa via o modalità di somministrazione, quando tale impiego sia suggerito da competenti istituzioni o organi scientifici nazionali e sia riconosciuto come idoneo con decreto del Ministro della sanità.

L'articolo 3 indica, con un elenco tassativo, le ipotesi in cui è ammesso l'impiego di un medicinale industriale di cui non è autorizzata l'immissione in commercio. Ognuna delle tre ipotesi previste è dettagliatamente disciplinata nei successivi articoli 4, 5 e 6.

La prima fattispecie (articolo 4) riguarda l'impiego di medicinali esteri di cui non è autorizzato il commercio sul territorio nazionale. Già l'articolo 25, comma 7, del decreto legislativo n. 178 del 1991 (richiamato dall'articolo 3, lettera a) del decreto-legge) prevede la possibilità di ingresso nel territorio nazionale, senza obbligo di autorizzazione, di quantitativi di medicinali (non rientranti fra gli stupefacenti) destinati a un

trattamento terapeutico non superiore a trenta giorni, che vengano personalmente portati dal viaggiatore o che vengano spediti su richiesta del medico curante, secondo modalità da stabilirsi con decreto del Ministro della sanità. L'articolo 4 precisa, ora, che questa seconda ipotesi è ammessa soltanto quando non esista valida alternativa terapeutica e semprechè il medico ottenga il consenso informato del paziente. È previsto, altresì, che il medico specifichi le particolari esigenze che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato e informi, entro tre giorni, il Ministero della sanità o, qualora il trattamento avvenga in ospedale o in altra struttura di ricovero e cura, anche privata, il direttore sanitario, il quale informerà, a sua volta, il Ministero, ove lo ritenga opportuno in relazione alle caratteristiche del prodotto o alla reiterazione del suo impiego.

La seconda fattispecie di impiego di un medicinale di cui non è autorizzato il commercio riguarda la sperimentazione clinica, disciplinata dall'articolo 5. Nell'intento di colmare le lacune presenti nella normativa in vigore, tale articolo sottopone espressamente ad autorizzazione sanitaria la sperimentazione clinica dei medicinali. Il comma 2 affida, poi, a uno specifico regolamento ministeriale, da emanarsi ai sensi dell'articolo 17 della legge 23 agosto 1988, n. 400, il compito di stabilire in base a quali criteri un medicinale possa essere considerato «di nuova istituzione» e di individuare le fasi della sperimentazione per le quali occorre autorizzazione, nonché le modalità e le procedure da seguire ai fini del rilascio dell'autorizzazione stessa. Infine, per evitare che il previsto regime autorizzatorio possa determinare ingiustificati intralci alla sperimentazione, con una penalizzazione della ricerca effettuata in Italia rispetto a quella di altri Paesi, la lettera d) dello stesso comma 2 consente al regolamento ministeriale di prevedere, in determinate ipotesi, che il silenzio dell'Amministrazione equivalga al rilascio della formale autorizzazione.

L'articolo 6, che sottopone a specifiche prescrizioni e condizioni l'impiego, su pa-

zienti diversi da quelli reclutati per gli studi sperimentali, di medicinali ancora in corso di sperimentazione clinica, intende armonizzare l'esigenza sanitaria di escludere dall'uso generalizzato farmaci per i quali non è ancora intervenuta la necessaria autorizzazione all'immissione in commercio con quella, fortemente sentita a livello sociale, di non negare a pazienti in gravissime condizioni la speranza di trarre giovamento da un medicinale per il quale sono disponibili sufficienti dati sperimentali.

L'impiego previsto da tale articolo è espressamente limitato ai casi in cui non esista valida alternativa terapeutica e il trattamento riguardi patologie gravi o malattie rare o condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita; occorre, inoltre, che per quella stessa indicazione terapeutica siano almeno in corso studi clinici di fase terza (ma in casi particolari, soprattutto quando si tratti di intervenire su pazienti in pericolo di vita, è condizione sufficiente che siano già conclusi gli studi di fase seconda) e che i dati disponibili sulle predette sperimentazioni indichino ragionevoli elementi di presunzione di efficacia, unitamente a una buona tollerabilità del farmaco. L'impiego stesso, inoltre, può aver corso soltanto previa specifica autorizzazione ministeriale, da rilasciare, nel termine di trenta giorni, su motivata e documentata domanda dell'impresa farmaceutica interessata. Per evitare qualsiasi possibilità di intenti speculativi, il comma 5 dell'articolo in esame dispone che il medicinale venga fornito gratuitamente dall'impresa autorizzata al medico che ne ha fatto richiesta e si è contestualmente assunto la responsabilità del trattamento. Anche in questo caso è previsto, inoltre, che il medico ottenga il consenso informato del paziente, trattandosi pur sempre dell'uso di un medicinale per il quale non è ancora possibile un definitivo giudizio da parte delle competenti autorità sanitarie. Ad ulteriore garanzia della salute pubblica, l'ultimo comma dell'articolo 6 consente, infine, al Ministro della sanità di sospendere o vietare l'ulteriore impiego del prodotto, qualora vengano accertati

abusi o irregolarità o sussistano altre ragioni di opportunità.

L'articolo 7 affronta uno specifico profilo della complessa problematica della sperimentazione clinica dei medicinali, prevedendo che il Ministro della sanità possa farsi promotore, per esigenze di particolare rilevanza scientifica, medica e sociale, di sperimentazioni cliniche o altri studi su medicinali che hanno già ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio o che hanno una composizione corrispondente a medicinali in possesso di detta autorizzazione. Tale disposizione intende soddisfare l'esigenza, sempre più avvertita anche a livello scientifico, di dotare l'autorità sanitaria di uno specifico strumento che le consenta di svolgere anche un ruolo propositivo e non solo di mero controllo delle iniziative da altri intraprese in materia di sperimentazione. L'urgenza di colmare anche in questo settore l'attuale lacuna normativa è dimostrata dal fatto che, lasciando alle imprese farmaceutiche ogni determinazione in ordine all'avvio di nuovi studi sperimentali, da un lato si rende concreto il rischio di vedere trascurati sbocchi terapeutici di alto interesse scientifico e sanitario, ma di non immediata remuneratività sotto il profilo industriale, e dall'altro s'impedisce al Servizio sanitario nazionale di acquisire mirati elementi di valutazione comparativa dei farmaci in commercio, ai fini delle delicate decisioni relative ai contenuti dell'assistenza farmaceutica.

Il comma 2 dell'articolo 7 chiarisce che le modalità da osservarsi in questo tipo di sperimentazione devono essere stabilite con apposito provvedimento del Ministro della sanità, previa intesa con l'impresa farmaceutica interessata. Il successivo comma 3 dispone in ordine alla copertura delle maggiori spese derivanti, per l'erario, dall'attuazione delle norme contenute nei due precedenti commi, elevando, a tal fine, da lire tre milioni a lire sei milioni l'importo della «tariffa» che le imprese farmaceutiche sono tenute a corrispondere al Ministero della sanità per l'esame delle domande di autorizzazione alla sponsorizzazione di convegni, nelle ipotesi disciplinate dall'articolo 12,

comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541. L'ultima parte dello stesso comma 3, inoltre, conferma le altre «tariffe» determinate con decreto del Ministro della sanità in attuazione dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, per prestazioni rese a richiesta ed utilità dei soggetti interessati. Questa specifica previsione si rende necessaria per eliminare i rischi connessi al persistente contenzioso sui decreti ministeriali 14 febbraio 1991 e 19 luglio 1993, con cui fu data esecuzione alla ricordata norma della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Al testo di quest'ultima, infine, viene apportata una modifica dal comma 4, per renderne il contenuto coerente con la destinazione di parte dei proventi delle «tariffe» alle attività di sperimentazione clinica promosse dal Ministero della sanità.

L'articolo 8 contiene ulteriori disposizioni sulla sperimentazione clinica. Il comma 1, confermando, sostanzialmente, quanto a più limitati fini già previsto dal decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 1992, nel contesto dei requisiti documentali delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, stabilisce che le sperimentazioni cliniche possono essere effettuate soltanto nelle cliniche universitarie, negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, negli ospedali e in altre strutture, anche ambulatoriali, a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità. I commi 2, 3 e 4 dello stesso articolo dettano specifiche disposizioni sulle spese connesse alle sperimentazioni: il comma 2 pone a carico delle imprese farmaceutiche interessate tutte le spese aggiuntive che la struttura sanitaria deve affrontare per effetto della sperimentazione, unitamente a quelle per l'idonea copertura assicurativa dei pazienti e dei volontari sani, e precisa che tali spese devono essere individuate nell'accordo stipulato fra l'impresa farmaceutica e i responsabili della struttura sanitaria; il comma 3 esclude la diretta contrattazione con gli interessati per la fissazione di eventuali compensi al personale sanitario che partecipa

all'attività di sperimentazione e affida a regolamenti ministeriali il compito di specificare le modalità di attribuzione dei compensi medesimi; il comma 4 definisce la delicata questione del trattamento economico dei volontari sani, chiarendo - al fine di contrastare qualsiasi possibilità di intenti speculativi - che a tali soggetti spettano soltanto il rimborso delle spese sostenute e la compensazione dei mancati guadagni.

Gli ultimi due commi dell'articolo 8 contengono disposizioni dirette ad evitare che le università e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - le une e gli altri istituzionalmente tenuti ad effettuare ricerca, anche in campo farmacologico - addossino oneri non previsti dalla vigente normativa ai pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche (comma 5) e che si effettuino sperimentazioni cliniche senza specifica copertura finanziaria.

Il successivo articolo 9 intende evitare che la possibilità, tuttora riconosciuta alla classe medica, di fare effettuare dal farmacista preparazioni estemporanee di medicinali adeguate alle particolari esigenze di un determinato paziente possa degenerare in fenomeni altamente rischiosi per la salute pubblica. L'esperienza dimostra, infatti, come si affermino con sempre maggiore frequenza delle vere e proprie «mode terapeutiche», alimentate dai mezzi di comunicazione di massa, che esaltano le pretese virtù, quasi mai scientificamente comprovate, di una determinata sostanza o combinazione di sostanze.

Per impedire il ricorso a sostanze medicinali non sufficientemente note, l'articolo in esame stabilisce che nelle preparazioni magistrali possono essere inclusi soltanto principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali industriali di cui è autorizzato il commercio negli stessi Paesi. Al fine, peraltro, di evitare che tale limitazione impedisca anche l'uso di principi attivi tuttora validi dal punto di vista terapeutico, il comma 2 consente espressamente l'utilizzazione di sostanze già contenute in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confer-

mata per motivi diversi da quelli attinenti al rischio d'impiego del principio attivo (come, ad esempio, per il sopravvenuto disinteresse, da parte dell'impresa farmaceutica, alla commercializzazione del prodotto).

Particolari formalità per la compilazione della ricetta sono previste dal comma 3, che impone al medico anche di acquisire il consenso del paziente al trattamento, mentre il successivo comma 4 prevede che le ricette, in originale o in copia, siano periodicamente trasmesse al Ministero della sanità, per il tramite dell'unità sanitaria locale o dell'azienda ospedaliera, per le opportune verifiche dirette ad evidenziare eventuali comportamenti prescrittivi anomali. Per evitare inutili appesantimenti burocratici, il comma 5 precisa che le disposizioni dei commi 3 e 4 non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

L'articolo 10 demanda al Ministro della sanità di stabilire, con decreto, le modalità per l'acquisizione, nei casi previsti, del consenso informato del paziente o, quando indispensabile, di un suo familiare. Considerata la molteplicità ed eterogeneità delle fattispecie in cui viene fatto riferimento al consenso informato, è apparso opportuno non cristallizzare in un'unica disposizione di livello legislativo la disciplina delle modalità da seguire per tale adempimento.

Con l'articolo 11 s'intende colmare un'ulteriore grave lacuna normativa in un settore che, pur apparendo «periferico» rispetto a quello dell'impiego dei medicinali al quale si riferiscono i precedenti articoli, presenta una grande rilevanza dal punto di vista sanitario: quello della raccolta ed utilizzazione dei materiali biologici. Il comma 1 vieta la raccolta e la cessione, per il successivo impiego a fini produttivi, di placenta, urine e altri materiali biologici, al di fuori dei casi e delle condizioni che dovranno essere stabiliti con regolamento ministeriale. Il divieto, che avrà decorrenza dall'entrata in vigore del predetto regolamento, mira ad impedire che i materiali biologici siano og-

XII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

getto di commerci anomali e incontrollati, con pericoli sia dal punto di vista igienico, sia per l'idoneità delle produzioni ai quali i materiali stessi vengono destinati. Il comma 2 dello stesso articolo chiarisce che nulla è innovato per quanto attiene alla disciplina relativa al sangue e ai suoi componenti e derivati, mentre il comma 3 consente al Ministro della sanità di stabilire, con decreto, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, anche le condizioni per la raccolta e la cessione a fini di ricerca degli stessi materiali biologici di cui al comma 1.

Le sanzioni per la violazione delle varie disposizioni contenute negli articoli 2 e seguenti del decreto-legge sono specificate nell'articolo 12. Per le fattispecie più gravi (attività svolte in carenza delle autorizza-

zioni previste dall'articolo 5, comma 1, e dall'articolo 6) viene stabilita l'irrogazione di una sanzione penale (arresto fino a sei mesi). Per le altre ipotesi di violazione delle disposizioni del decreto, vengono generalmente previste sanzioni amministrative di tipo pecuniario di entità adeguata alla rilevanza dell'interesse pubblico da tutelare. Per la violazione, da parte del medico, di una delle disposizioni degli articoli 2, 4, 8, commi 2 e 3, e 9, è previsto, invece, l'obbligo di instaurazione del procedimento disciplinare.

L'articolo 13 reca una disposizione transitoria diretta a confermare le autorizzazioni alla sperimentazione clinica rilasciate anteriormente alla data di entrata in vigore del decreto-legge.

RELAZIONE TECNICA

L'unica disposizione del decreto-legge che comporta maggiori oneri a carico del bilancio dello Stato è quella dell'articolo 7, comma 1, secondo la quale per esigenze di particolare rilevanza scientifica, medica e sociale, il Ministero della sanità può promuovere sperimentazioni cliniche o altri studi su un medicinale per il quale è stata già rilasciata l'autorizzazione all'immissione in commercio o avente una composizione sostanzialmente corrispondente a quella di un medicinale che ha ottenuto detta autorizzazione.

Il comma 3 dell'articolo 7, nel quantificare in 4 miliardi di lire annue gli oneri derivanti dalla predetta disposizione, stabilisce che per la copertura degli oneri relativi alle sperimentazioni cliniche promosse dal Ministero della sanità la tariffa prevista dall'articolo 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541 (che deve essere corrisposta alle imprese farmaceutiche che chiedono al Ministero della sanità l'autorizzazione a organizzare o sponsorizzare all'estero, o per importi superiori a 50 milioni di lire, congressi attinenti all'impiego di medicinali), è elevata da lire 3 milioni a lire 6 milioni.

Considerato che il gettito annuo derivante dall'applicazione della ricordata disposizione del decreto legislativo n. 541 del 1992 è, mediamente, pari a 4 miliardi e mezzo di lire, a tale entità dovrebbe ammontare (a seguito del raddoppio della tariffa) la somma che sarà annualmente disponibile per le sperimentazioni cliniche promosse dal Ministero della sanità, ritenendosi improbabile che per effetto dell'aumento della tariffa si registri una significativa flessione delle domande di autorizzazione alla sponsorizzazione di congressi.

DISEGNO DI LEGGE

Art. 1.

1. È convertito in legge il decreto-legge 25 marzo 1996, n. 161, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali.

Decreto-legge 25 marzo 1996, n. 161, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 27 marzo 1996

Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 77 e 87 della Costituzione;

Ritenuta la straordinaria necessità ed urgenza di emanare disposizioni in materia di sperimentazione e utilizzazione di medicinali;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 22 marzo 1996;

Sulla proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri e Ministro del tesoro e del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro di grazia e giustizia;

EMANA

il seguente decreto-legge:

Articolo 1.

(Modifica dell'articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178)

1. I commi 4, 5 e 6 dell'articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono sostituiti dai seguenti:

«4. Parimenti le disposizioni sull'autorizzazione alla immissione in commercio non si applicano ai medicinali di volta in volta preparati da imprese autorizzate alla produzione farmaceutica su prescrizione del medico, il quale si impegna a utilizzare i prodotti sotto la sua diretta e personale responsabilità a tutti gli effetti di legge. Il medico deve specificare nella prescrizione il nome, il cognome e l'indirizzo del paziente, nonché le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea; qualora non sia in grado di specificare i dati relativi al paziente, deve indicarne il motivo nella prescrizione e conservare comunque i dati predetti, una volta acquisiti. Prima del trattamento il medico deve, inoltre, ottenere il consenso informato del paziente e, qualora il trattamento venga praticato in ospedale o in altro presidio sanitario, anche privato, informare il direttore sanitario, o, in mancanza di questo, il responsabile sanitario.

5. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 4, l'impresa farmaceutica è tenuta a comunicare entro tre giorni al Ministero della sanità le preparazioni effettuate su prescrizione del medico, allegando copia della prescrizione stessa e indicando il prezzo praticato e le modalità eseguite per la preparazione e il controllo. È fatto divieto al produttore di sollecitare in qualunque modo, anche attraverso informazione scientifica sulle caratteristiche dei medicinali, le richieste del medico. Qualora in base ai dati comunicati ai sensi del presente comma si ravvisino rischi nell'uso del prodotto o incongruità nel prezzo praticato, il Ministro della sanità vieta o sottopone a limiti e condizioni l'ulteriore preparazione e l'impiego del medicinale.

6. In caso di violazione delle disposizioni del comma 4, il medico è assoggettato a procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni del comma 5 il produttore è assoggettato alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da lire trenta milioni a lire centotanta milioni; qualora la violazione si ripeta il Ministro della sanità può ordinare la chiusura dello stabilimento per un periodo di tempo da uno a sei mesi.».

Articolo 2.

(Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate)

1. Nel prescrivere un medicinale prodotto industrialmente, il medico deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità.

2. In deroga al disposto del comma 1, in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati per quella indicazione terapeutica o per quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia consolidato e conforme a linee-guida o lavori pubblicati su giornali scientifici accreditati in campo internazionale. Il medico deve ottenere il consenso informato del paziente e annotare sulla cartella clinica o su apposita scheda, che è tenuto a conservare per cinque anni, le ragioni del ricorso alla facoltà prevista dal presente comma.

3. Per il trattamento di determinate patologie è consentito impiegare, anche in associazione, medicinali autorizzati per il commercio con diverse indicazioni terapeutiche, o diversa via o modalità di somministrazione, quando tale impiego sia suggerito da istituzioni o organi scientifici nazionali specificamente competenti e sia, conseguentemente, riconosciuto come idoneo con decreto del Ministro della sanità.

Articolo 3.

(Impiego di un medicinale di cui non è autorizzato il commercio)

1. L'impiego di un medicinale industriale di cui non è autorizzata l'immissione in commercio è consentito esclusivamente:

a) su singoli pazienti, nelle ipotesi disciplinate dall'articolo 25, comma 7, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, nel rispetto delle condizioni specificate nell'articolo 4 del presente decreto;

b) nel corso di sperimentazioni cliniche effettuate in conformità delle disposizioni previste nell'articolo 5;

c) in pazienti diversi da quelli reclutati ai fini della sperimentazione clinica, conformemente a quanto previsto dall'articolo 6.

Articolo 4.

(Impiego di medicinali esteri, di cui non è autorizzato il commercio sul territorio nazionale)

1. Un medicinale posto regolarmente in vendita in Paesi esteri ma del quale non sia autorizzata l'immissione in commercio sul territorio nazionale, può essere impiegato, sotto la diretta responsabilità del medico, su singoli pazienti, quando non esista valida alternativa terapeutica. Il medico deve specificare, con le modalità da stabilirsi ai sensi dell'articolo 25, comma 7, lettera b), del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, le particolari esigenze che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed ottenere il consenso informato del paziente. Il medico che prescrive la terapia deve, entro tre giorni, informare il Ministero della sanità del trattamento praticato, tranne che nell'ipotesi che esso avvenga in ospedale o in altra analoga struttura di ricovero e cura, anche privata; in questo caso, il medico deve informare il direttore sanitario, che, qualora lo ritenga opportuno in relazione alle caratteristiche del prodotto o alla reiterazione del suo impiego, informa a sua volta il Ministero della sanità.

2. Resta ferma la possibilità, per il paziente, di utilizzare il medicinale regolarmente introdotto sul territorio nazionale ai sensi dell'articolo 25, comma 7, lettera a), del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

Articolo 5.

(Autorizzazione alla sperimentazione clinica)

1. Nessun medicinale può essere sottoposto a sperimentazione clinica senza autorizzazione sanitaria.

2. Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi ai sensi dell'articolo 17 della legge 23 agosto 1988, n. 400, sono stabiliti:

a) i criteri per individuare i medicinali di nuova istituzione;

- b) le fasi della sperimentazione clinica che richiedono autorizzazione, ai sensi del comma 1;
- c) le modalità per il rilascio delle autorizzazioni e le relative procedure;
- d) se del caso, le ipotesi in cui il silenzio dell'Amministrazione costituisce «autorizzazione» ai sensi del presente decreto.

Articolo 6.

(Uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica)

1. In casi particolari, il Ministro della sanità può autorizzare, su richiesta dell'impresa interessata, l'uso al di fuori della sperimentazione clinica di un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano, ai sensi dell'articolo 5, o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, destinato, quando non esista valida alternativa terapeutica, al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

2. L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui al comma 1 può essere rilasciata soltanto qualora ricorrano le condizioni seguenti:

a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari, soprattutto quando si tratti di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda;

b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) indicano ragionevoli elementi di presunzione di efficacia unitamente a buona tollerabilità.

3. La domanda diretta ad ottenere l'autorizzazione all'uso del medicinale nelle ipotesi disciplinate nei commi 1 e 2 deve specificare se l'impiego riguarda un nuovo medicinale o, invece, una nuova indicazione terapeutica o una nuova modalità di somministrazione o utilizzazione di un medicinale di cui è già autorizzato il commercio. Alla domanda devono essere allegate:

a) la motivazione della richiesta;

b) la documentazione relativa agli studi clinici già effettuati e a quelli in corso.

4. La domanda di cui al comma 3 è esaminata dal Ministero della sanità che, entro trenta giorni dall'acquisizione degli atti, esprime parere sulla domanda stessa e sulla durata dell'eventuale autorizzazione. L'autorizzazione del Ministro della sanità può stabilire condizioni, limitazioni o adempimenti per l'uso del medicinale.

5. Il medicinale è fornito gratuitamente dall'impresa autorizzata al medico che, nel richiederlo, assume per iscritto la responsabilità del trattamento. Il medico deve ottenere il consenso informato del paziente.

6. Qualora l'utilizzazione avvenga al di fuori delle ipotesi indicate al comma 1, ovvero non vengano rispettati gli adempimenti e le limitazioni stabiliti nell'autorizzazione o qualora, comunque, lo ritenga opportuno per la tutela della salute pubblica, il Ministro della sanità può sospendere o vietare l'ulteriore cessione ed impiego dei medicinali di cui al presente articolo.

Articolo 7.

(Sperimentazioni cliniche promosse dal Ministro della sanità)

1. Per esigenze di particolare rilevanza scientifica, medica e sociale, il Ministro della sanità può promuovere sperimentazioni cliniche o altri studi su medicinali.

2. Con apposito provvedimento, previa intesa con l'impresa farmaceutica interessata, il Ministro della sanità disciplina le modalità che devono essere osservate ai fini della sperimentazione.

3. Per le finalità di cui ai commi 1 e 2, la tariffa prevista dall'articolo 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, è elevata da lire tre milioni a lire sei milioni. Restano confermate le altre tariffe stabilite dal Ministro della sanità in attuazione dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407.

4. All'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, sono aggiunte, in fine, le seguenti parole: «nonchè per le attività di sperimentazione clinica sui medicinali promosse dal Ministero della sanità.».

Articolo 8.

(Ulteriori disposizioni sulla sperimentazione clinica)

1. Le sperimentazioni cliniche di medicinali possono essere effettuate soltanto:

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

b) negli ospedali;

c) in altre strutture, anche ambulatoriali, a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità.

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

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

XII LEGISLATURA - DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

con decreto dei Ministri competenti, di concerto con il Ministro del tesoro, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400. L'onere conseguente è comunque a carico delle imprese farmaceutiche.

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

5. Le università e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, istituzionalmente tenuti ad effettuare ricerca, anche in campo farmacologico, non possono comunque prevedere, per i pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche, oneri ulteriori rispetto a quelli eventualmente previsti per le ordinarie prestazioni assistenziali erogate dal Servizio sanitario nazionale.

6. I soggetti di cui al comma 1, in mancanza di accordi con imprese farmaceutiche ai sensi del comma 2, possono effettuare sperimentazioni cliniche di medicinali nei limiti di contributi, pubblici o privati, eventualmente ricevuti a tale scopo.

Articolo 9.

(Prescrizione di preparazioni magistrali)

1. Fatto salvo il disposto del comma 2, i medici possono prescrivere preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione europea.

2. È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi non attinenti ai rischi di impiego del principio attivo.

3. Il medico deve specificare nella ricetta le esigenze eccezionali che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea e ottenere il consenso del paziente al trattamento. Il nome, il cognome e l'indirizzo del paziente, nonché il consenso ottenuto devono essere dichiarati sulla ricetta.

4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'unità sanitaria locale o all'azienda ospedaliera, che le inoltrano al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'articolo 25, comma 8, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

5. Le disposizioni dei commi 3 e 4 non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

Articolo 10.

(Modalità di acquisizione del consenso informato)

1. Con decreto del Ministro della sanità sono stabilite le modalità con le quali è acquisito, nei singoli casi previsti dal presente decreto, il

consenso informato del paziente o, quando indispensabile, di un suo familiare.

Articolo 11.

(Limiti e modalità di raccolta e di cessione di materiali biologici a fini produttivi e di ricerca)

1. Sono vietate la raccolta e la cessione, per il successivo impiego a fini produttivi, di placenta, urine e altri materiali biologici, al di fuori dei casi e delle condizioni stabiliti con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400. Il divieto ha decorrenza dalla data di entrata in vigore del decreto ministeriale.

2. Le disposizioni del comma 1 non si applicano al sangue e ai suoi componenti e derivati, per i quali resta confermata la disciplina vigente.

3. Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, ai sensi del citato articolo 17, comma 3, della legge n. 400 del 1988, possono essere, altresì, stabilite le condizioni per la raccolta e cessione a fini di ricerca dei materiali di cui al comma 1.

Articolo 12.

(Sanzioni)

1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove o consente la sperimentazione clinica di un medicinale in carenza dell'autorizzazione prevista dall'articolo 5, comma 1, e il medico che la effettua sono puniti con l'arresto fino a sei mesi. La stessa pena si applica al titolare o al legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove o consente l'impiego al di fuori della sperimentazione clinica di un medicinale in carenza dell'autorizzazione prevista dall'articolo 6.

2. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove o consente la sperimentazione clinica di un medicinale in difformità dalle condizioni dell'autorizzazione prevista dall'articolo 5, comma 1, o in violazione delle disposizioni dell'articolo 8 o che pretende o consente che l'uso terapeutico di un prodotto sottoposto a sperimentazione clinica venga effettuato nell'inosservanza delle condizioni, limitazioni o adempimenti previsti dall'autorizzazione di cui all'articolo 6, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire trenta milioni a lire centottanta milioni. La stessa sanzione si applica nei confronti del medico sperimentatore o utilizzatore del medicinale.

3. In caso di violazione delle disposizioni di cui ai commi 5 e 6 dell'articolo 8, i legali rappresentanti delle cliniche universitarie, degli

istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, degli ospedali e delle altre strutture, anche ambulatoriali, ritenute idonee dal Ministero della sanità, sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire venti milioni a lire centoventi milioni.

4. La violazione di una delle disposizioni degli articoli 2, 4, 8, commi 2 e 3, e 9 costituisce per il medico e per i legali rappresentanti delle strutture sanitarie interessate che esercitano la professione medica violazione dei doveri professionali e deontologici, con conseguente obbligo di instaurazione del procedimento disciplinare previsto dal decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.

5. Chi accoglie o cede materiali biologici in difformità da quanto previsto dall'articolo 11 è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire dieci milioni a lire sessanta milioni; chi acquista gli stessi materiali è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire trenta milioni a lire centottanta milioni.

Articolo 13.

(Disposizione transitoria)

1. Sono confermate le autorizzazioni alla sperimentazione clinica rilasciate anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto.

Articolo 14.

(Entrata in vigore)

1. Il presente decreto entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà presentato alle Camere per la conversione in legge.

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

Dato a Roma, addì 25 marzo 1996.

SCALFARO

DINI - GUZZANTI - CAIANIELLO

Visto, *il Guardasigilli*: CAIANIELLO

