



Riassetto e riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano Atto del Governo 72

Informazioni sugli atti di riferimento

Atto del Governo:	72	
Titolo:	Schema di decreto legislativo recante modifiche al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, di attuazione della direttiva 2005/28/CE, adottato in attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano	
Norma di delega:	Ai sensi dell'articolo 1 della legge 11 gennaio 2018, n. 3	
Numero di articoli:	2	
	Senato	Camera
Date:		
presentazione:	15/2/2019	15/2/2019
annuncio:	19/2/2019	18/2/2019
assegnazione:	15/2/2019	15/2/2019
termine per l'espressione del parere:	27/3/2019	27/3/2019
Commissioni competenti:	12 ^a Igiene e sanità; 5 ^a Bilancio	XII Affari sociali
Rilievi di altre Commissioni:	1 ^a Affari costituzionali; 14 ^a Politiche dell'Unione europea	V Bilancio

Contenuto

Il provvedimento in esame è volto ad attuare le disposizioni di delega contenute all'articolo 1 della legge n. 3/2018 - entrata in vigore il 15 febbraio 2018 -, in materia di **sperimentazione clinica di medicinali per uso umano** (la richiamata legge contiene anche una parte - che qui non rileva - relativa al riordino delle professioni sanitarie e sulla dirigenza sanitaria del Ministero della salute), anche con l'obiettivo di menzionare specificamente il riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica. Il termine di delega per l'emanazione di uno o più decreti di attuazione era previsto entro 12 mesi dalla data di entrata in vigore della citata legge. Tuttavia il comma 4 del citato articolo 1 dispone che qualora il termine per l'espressione dei pareri parlamentari scada nei trenta giorni che precedono il termine per l'esercizio della delega sopra indicato, oppure scada successivamente - come nel caso in esame -, **il termine medesimo è prorogato di tre mesi**.

Il termine per l'esercizio della delega dovrebbe quindi scadere il 15 maggio 2019.

Per attuare la delega vengono apportate alcune modifiche al [D. Lgs. n. 200/2007](#), di attuazione della [direttiva 2005/28/CE](#) sulle **buone pratiche cliniche** e sui requisiti per l'**autorizzazione alla fabbricazione** o importazione di tali medicinali. Tale decreto ha, in particolare, riordinato la materia delle sperimentazioni cliniche, anche al fine di valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, con particolare riferimento a quella no profit (in proposito, si sottolinea l'obiettivo di creare nuovi brevetti a partire dalla ricerca di base e di snellire le procedure per l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche).

Si sottolinea che lo schema in esame non effettua "il necessario coordinamento" con le disposizioni vigenti e con il [regolamento \(UE\) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014](#)[3], sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano - che peraltro abroga la precedente [direttiva 2001/20/CE](#) sulle buone pratiche cliniche per i medicinali ad uso umano -, richiesto dall'originaria disposizione di delega (art. 1, comma 2, della legge n. 3/2018). Al riguardo la relazione illustrativa al provvedimento sottolinea che la delega è esercitata parzialmente nelle more della piena applicazione del predetto regolamento, per la quale infatti non è prescritto un termine prefissato.

Le novelle apportate al D.Lgs. n. 200/2007 **dall'articolo 1, co. 1**, dello schema in esame sono le seguenti:

- **lett. a):** all'articolo 1, comma 1, del citato decreto, modifiche alle **definizioni** di taluni termini, e in particolare:
 - viene inserita la **sperimentazione senza scopo di lucro** tra le sperimentazioni non a fini industriali e non a fini commerciali, che già erano state individuate dalla norma come quelle sperimentazioni il cui promotore a) sia struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o IRRCS o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali; b) non sia il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e che non abbia cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione; c) che la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengano al promotore stesso, fermo restando quanto disposto dalle norme relative alla pubblicazione dei dati; d) che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro (modifiche alla lett. r), comma 1, art. 1, D.Lgs. n. 200/2007);
 - viene inserita (nuova lett. s-bis) la definizione dell'approccio metodologico della **medicina di genere** nelle sperimentazioni cliniche, quale modalità innovativa e multidisciplinare nella conduzione degli studi clinici di fase I, vale a dire quegli studi in grado di tenere conto delle peculiarità specifiche di categorie di soggetti partecipanti alla sperimentazione e delle loro fasce di età.

In proposito si ricorda che la definizione di **studi clinici di fase I** viene data dal D.P.R. 21/09/2001, n. 439, recante il Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. Essa comprende un insieme di studi sul soggetto volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un farmaco. Nei soggetti ammalati, questi studi possono includere la valutazione di indici di efficacia nel caso di farmaci per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze che presentano rischi non accettabili nei volontari sani.

La relazione illustrativa al provvedimento sottolinea che l'inserimento del riferimento alla medicina di genere si è reso necessario per stabilire il presupposto ai fini dell'agevolazione delle tariffe (v. infra la disposizione che ne prevede l'aggiornamento) relative alle ispezioni, in favore dei centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, che documentano di condurre gli studi con metodologie che favoriscano tale tipo di medicina.

- **lett. b):** all'articolo 3 del decreto, in materia di principi di **buona pratica clinica**, si aggiunge in fine un comma (13-bis) che prevede - in attuazione del criterio di delega concernente la semplificazione delle procedure contenuto alla lett. f), comma 1, dell'art. 1, L. 3/2018 – che siano **semplificate le procedure** per l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, **previa prestazione di specifico consenso informato** al relativo uso da parte del paziente del materiale biologico residuale, con apposite Linee guida predisposte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tali linee guida devono essere redatte con il supporto anche dell'Infrastruttura di ricerca europea delle bio banche e delle risorse biomolecolari - BBMRI, previo parere del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, secondo criteri volti ad assicurare elevati standard qualitativi;
- **lett. c):** all'articolo 6 del decreto, vengono aggiunti in fine due commi (6-bis e 6-ter), in ottemperanza ai principi di delega di cui alle lett. n) e o), comma 1, dell'art. 1, L. 3/2018. Essi prevedono, rispettivamente:
 - l'introduzione dell'**obbligo a carico del promotore** (azienda farmaceutica) di rimborsare, in caso di uso per la registrazione, le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché le eventuali mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello stesso studio come attività senza fini di lucro. Ciò al fine di sostenere gli studi clinici osservazionali e le sperimentazioni cliniche senza fine di lucro, anche a basso livello di intervento, per il miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, nonché per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca. Si sottolinea che, tra le mancate entrate da rimborsare, la disposizione specifica che devono essere comprese le potenziali entrate connesse alla valorizzazione della proprietà intellettuale (**comma 6-bis**).
 - l'emanazione, **entro il 31 ottobre 2019**, di un **decreto del-Ministro della salute**, finalizzato, ai fini del miglioramento della pratica clinica, all'aggiornamento del decreto 17 dicembre 2004 e con il quale devono altresì essere individuate le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell'ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico, anche al fine di acquisire informazioni a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali. Si specifica che per l'emanazione del predetto decreto deve essere sentito il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi. Si ricorda che [tale Centro è stato istituito presso l'AIFA](#) e la sua composizione è disciplinata da [Decreto del Ministro della Salute del 19 aprile 2018](#).
Con il medesimo decreto si prevede, infine, l'introduzione di criteri per identificare le sperimentazioni non a fini di lucro e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati e la disciplina delle modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione;

- lett. d):** l'inserimento di un nuovo articolo (21-bis) volto a disciplinare i **sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche**, con il quale si prevede:
- che i centri di sperimentazione, nel caso in cui impieghino sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche, debbano utilizzare, in conformità alle buone pratiche cliniche, **figure professionali** competenti nella gestione dei dati e nel coordinamento della ricerca;
 - che i dati di tali sistemi informativi, inoltre, debbano essere utilizzati rispettando le seguenti norme:
 - [regolamento \(UE\) 2016/679](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, concernente la protezione delle persone fisiche in merito al trattamento dei dati personali e sulla libera circolazione dei dati, e di abrogazione della direttiva recante il regolamento generale sulla protezione dei dati ([Dir. 95/46/CE](#));
 - [D. Lgs. n. 196/2003](#) recante il "Codice in materia di protezione dei dati personali";
- **lett. e):** l'inserimento, all'art. 26 del decreto legislativo 200/2008, di un nuovo comma (comma 3-bis), volto a rideterminare le tariffe che i titolari di AIC (autorizzazione immissione in commercio) o richiedenti l'AIC devono versare per le ispezioni, in particolare:
- si prevede che **entro il 31 ottobre 2019** venga aggiornato il decreto del [Ministro della salute 6 dicembre 2016](#) recante [l'Aggiornamento delle tariffe vigenti e determinazione delle tariffe relative a prestazioni non ancora tariffate](#), con un ulteriore decreto dello stesso Ministro, di concerto con il Ministro dell'economia, per gli aspetti finanziari. Con tale decreto si dovrà prevedere anche un'agevolazione tariffaria (di cui quantificare l'ammontare nello stesso decreto) per le ispezioni di buona pratica clinica sugli studi di fase I, condotte presso i centri clinici dedicati agli studi clinici in tale fase, sia su pazienti che su volontari sani.
- Tali studi devono documentare di condurre un **approccio metodologico a favore della medicina di genere**, ove applicabile, anche attraverso l'utilizzo di adeguati sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche. Le minori entrate derivanti da tali agevolazioni dovranno essere compensate all'interno delle stesse tariffe già previste dal sopra citato Decreto del 6 dicembre 2016.
- Vengono conseguentemente introdotte modifiche di coordinamento formale, inserendo al precedente comma 3 dell'articolo 26 oggetto di novella, il riferimento allegato 1 del decreto del Ministro della salute 6 dicembre 2016, in luogo del riferimento al punto 4 dell'allegato 3 al decreto del Ministro della salute in data 24 maggio 2004.

Con riferimento al **rispetto dei criteri di delega** si sottolinea che il presente schema attua esplicitamente i seguenti criteri previsti dal comma 2, articolo 1, della L. n. 3/2018:

- l'individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere, prevedendo anche la definizione, attraverso un decreto del Ministro della salute, dei requisiti minimi per i medesimi centri anche al fine di una loro più omogenea presenza sul territorio nazionale, in conformità al [regolamento \(UE\) n. 536/2014](#) ; (**lett. c)**);
- semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, avendo ottenuto previamente il consenso informato del paziente sull'uso del materiale biologico che lo riguarda direttamente (**lett. f)**);
- l'applicazione dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche (**lett. h)**);
- la revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori, al fine di migliorare la pratica clinica, e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali (**lett. n)**);
- il riordino della normativa vigente, prevedendo la possibilità di cessione, all'azienda farmaceutica, dei dati relativi alla sperimentazione e il loro utilizzo a fini di registrazione, per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, e di stabilire che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché le mancate entrate conseguenti alla qualificazione dello studio come attività senza fini di lucro (**lett. o)**).

Non vengono pertanto attuati i seguenti punti della delega (comma 2, articolo 1):

- riordino e coordinamento delle disposizioni vigenti, nel rispetto delle norme UE ([Regolamento \(UE\) n. 536/2014](#)), delle convenzioni internazionali e degli *standard* internazionali per l'etica nella ricerca medica sugli esseri umani, in conformità a quanto previsto dalla [Dichiarazione di Helsinki](#) dell'Associazione medica mondiale del 1964 (**lett. a)**);
- l'individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei rappresentanti dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le [malattie rare](#) (**lett. b)**);
- l'individuazione di modalità idonee a tutelare assenza di conflitti di interessi e indipendenza della sperimentazione clinica (lett. d);
- la semplificazione degli adempimenti meramente formali in materia di: modalità di presentazione della

- domanda per il parere del comitato etico e di conduzione e di valutazione degli studi clinici (**lett. e**);
- la definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare (**lett. g**);
 - l'individuazione - nell'ambito degli ordinamenti didattici - di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica, conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci (**lett. i**);
 - la previsione dell'aggiornamento periodico del personale operante presso le strutture sanitarie e socio-sanitarie, in sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina (ECM) (**lett. l**);
 - la riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio (**lett. m**).

L'**articolo 2** del presente schema detta, infine, la **clausola di invarianza finanziaria**, stabilendo che dall'attuazione del decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica e pertanto le amministrazioni interessate devono provvedere agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse disponibili a legislazione vigente.

Relazioni e pareri allegati

Lo schema di decreto legislativo è corredato della relazione illustrativa, della relazione tecnica e dell'analisi tecnico-normativa.

Conformità con la norma di delega

Il provvedimento è adottato in attuazione della delega prevista dall'articolo 1 della [legge n. 3/2018](#), recante *Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*. Come sopra ricordato, l'articolo 1 della legge citata reca una **delega al Governo in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano**. Il **Governo è delegato ad adottare, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore del provvedimento in esame** (avvenuta il 15 febbraio 2018), **uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, introducendo uno specifico riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica**.

Tuttavia il comma 4 del medesimo articolo 1 dispone che qualora, il termine per l'espressione dei pareri parlamentari scada nei trenta giorni che precedono il termine per l'esercizio della delega sopra indicato, oppure scada successivamente - come nel caso in esame -, **il termine medesimo è prorogato di tre mesi**. Il termine per l'esercizio della delega dovrebbe quindi scadere il 15 maggio 2019.

Ulteriori termini e procedure per l'esercizio della delega (e per gli eventuali successivi decreti correttivi ed integrativi) sono posti dai commi da 2 a 5 dell'articolo in esame (vedi infra). A tale scopo vengono apportate alcune modifiche al D. Lgs. n. 200/2007, di attuazione della [direttiva 2005/28/CE](#) sulle **buone pratiche cliniche** e sui requisiti per l'**autorizzazione alla fabbricazione** o importazione di tali medicinali.

I decreti legislativi sono adottati assicurando il necessario coordinamento con le disposizioni vigenti e con il [regolamento \(UE\) n. 536/2014](#) del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (non ancora applicabile), nel rispetto di una serie di principi e criteri direttivi che prevedono:

a) il riordino ed il coordinamento delle disposizioni vigenti, nel rispetto delle norme dell'Unione europea - tra cui la disciplina in materia, posta dal [regolamento \(UE\) n. 536/2014](#) -, delle convenzioni internazionali, in ottemperanza al disposto dell'articolo 117 della Costituzione, nonché nel il rispetto degli standard internazionali per l'etica nella ricerca medica sugli esseri umani, in conformità a quanto previsto dalla [Dichiarazione di Helsinki](#) dell'Associazione medica mondiale del 1964, e sue successive revisioni.

b) l'individuazione dei **requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le malattie rare**, prevedendo procedure di accreditamento ad evidenza pubblica, di monitoraggio annuale dei requisiti posseduti e di **pubblicazione sul sito dell'AIFA dell'elenco dei centri autorizzati, con il collegamento al sito istituzionale del centro clinico**, che deve essere **dotato di un'apposita sezione dedicata alla trasparenza** in cui, in conformità ai principi di cui al [D. Lgs. 33/2013](#), devono essere resi pubblici tutti i nominativi e i curriculum dei soggetti coinvolti nella sperimentazione e tutte le sperimentazioni attivate, in corso o concluse e autorizzate, nonché i correlati finanziamenti e programmi di spesa ed i relativi contratti;

Generalmente, gli studi clinici su nuove molecole vengono svolti in tre fasi, coinvolgendo un numero elevato di persone. La fase I è il primo studio di un nuovo principio attivo condotto nell'uomo (spesso su volontari sani). Nello studio di fase 2 (definito anche terapeutico-esplorativo) comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del

potenziale farmaco, cioè la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. La tipologia di studio riconducibile alla fase III è lo Studio clinico controllato randomizzato (per approfondire si rinvia alla pagina sul sito Aifa [Come nasce un farmaco](#)). Gli studi della fase IV sono i più lunghi e hanno inizio una volta che il farmaco è stato immesso sul mercato (studi *post marketing*) allo scopo di valutare gli effetti indesiderati o le proprietà farmaceutiche evidenziate durante le prime tre fasi.

c) l'individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere, prevedendo la definizione, attraverso un decreto del Ministro della salute, dei requisiti minimi per i medesimi centri anche al fine di una loro più omogenea presenza sul territorio nazionale, in conformità al regolamento (UE) n. 536/2014;

Per quanto riguarda l'idoneità dei centri clinici autorizzati alla sperimentazione di fase I, merita ricordare che la [Determina AIFA n. 809/2015](#) del 19 giugno 2015 ha stabilito i requisiti minimi necessari per il funzionamento delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I in conformità a quanto già stabilito dal [D.M. 19 marzo 1998](#). Ai sensi della Determina AIFA n. 809/2015, gli studi clinici di fase I su pazienti possono essere condotti esclusivamente presso:

- unità/reparti clinici, dedicati alle sperimentazioni di fase I, di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché di istituzioni sanitarie private limitatamente a quelle previste dall'art. 2 del decreto ministeriale 19 marzo 1998;
- in alternativa, nei reparti clinici non dedicati alle sperimentazioni di fase I e nelle strutture precedentemente elencate (pubbliche, equiparate, IRCCS, private limitatamente art. 2, comma 2, DM 19 marzo 1998) ma solo nel caso in cui, per il periodo della sperimentazione, queste siano in possesso dei requisiti previsti dalla Determina n. 809/2015.

Dall'applicazione integrata dell'articolo 2, comma 2, del DM 19 marzo 1998 con la Determina n. 809/2015 consegue che le unità/centri/strutture privati in possesso dei requisiti previsti dalla Determina 809/2015 devono altresì essere in possesso di:

- accreditamento al SSN (competenza della Regione di appartenenza);
- conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria (comp. ASL);
- conformità al [D.P.R. 14 gennaio 1997](#) *Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private* (competenza ASL).

Per quanto riguarda i centri privati, questi possono partecipare a sperimentazioni multicentriche nelle quali vi è la partecipazione di almeno una struttura pubblica. Invece, gli studi clinici di fase I su volontari sani possono essere condotti esclusivamente presso le unità di fase I di strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate con esplicita menzione normativa, degli IRCCS nonché di strutture private di cui all'art. 1 del decreto ministeriale 19 marzo 1998, ovvero devono essere in possesso di:

- requisiti previsti dalla Determina 809/2015;
- conformità alle norme vigenti in materia igienico-sanitaria (competenza ASL)
- conformità al [D.P.R. 14 gennaio 1997](#) (competenza ASL).

Le sperimentazioni di fase I a fini non industriali di cui al decreto ministeriale 17 dicembre 2004, sono tenute a seguire nella loro totalità le Norme di buona pratica clinica di cui all'allegato 1 al [decreto ministeriale 15 luglio 1997](#) *Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*.

La Determina 809/2015, all'articolo 3, stabilisce che il rappresentante legale della Unità/struttura che intende compiere sperimentazioni di fase I deve autocertificare all'[Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali](#) dell'AIFA (OsSC), almeno 90 giorni prima dell'avvio dell'attività del centro, il possesso dei requisiti richiesti. L'OsSC è tenuto a pubblicare l'elenco delle Unità/Centri di fase I che si certificano. Sono altresì previste possibili verifiche da parte dell'Ufficio Attività Ispettive GCP dell'AIFA. La successiva [Determina AIFA 451/2016](#) ha poi fissato i criteri per la redazione dell'autocertificazione dei requisiti minimi delle strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni cliniche di fase I.

d) l'individuazione delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti d'interesse;

e) la semplificazione degli adempimenti meramente formali in materia di: modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico e di conduzione e di valutazione degli studi clinici;

f) fatta salva la garanzia del mantenimento di standard qualitativi elevati, la semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, avendo ottenuto previamente il consenso informato del paziente sull'uso del materiale biologico che lo riguarda direttamente;

g) la definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni di pazienti, soprattutto nel caso delle malattie rare, attraverso:

- 1) **l'individuazione e il ruolo del direttore generale o responsabile legale della struttura sanitaria** in cui si intende eseguire la sperimentazione clinica;
- 2) **l'individuazione dei compiti e delle finalità dei comitati etici territoriali;**
- 3) **la garanzia che gli incaricati della validazione e valutazione della domanda siano privi di conflitti**

di interesse personali e finanziari e che assicurino la propria **imparzialità** mediante dichiarazione resa ai sensi degli articoli 46, 73 e 76 del [D.P.R. 445/2000](#) (*T.U. sulla documentazione amministrativa*);

4) la costituzione presso l'ISS di un **elenco nazionale degli incaricati alla validazione e valutazione formato da soggetti qualificati e con adeguata esperienza**, selezionati mediante avvisi pubblici, sulla base di criteri e requisiti predefiniti;

5) la definizione dei **contenuti minimi** che devono presentare i **contratti per le sperimentazioni cliniche** che, per gli sperimentatori, ne attestino terzietà, imparzialità e indipendenza;

6) la **previsione, mediante decreto del Ministro della salute, con riferimento ai contratti per le sperimentazioni, di meccanismi di compensazione o di partecipazione agli eventuali utili** derivanti dalla commercializzazione dei risultati **delle ricerche o delle sperimentazioni effettuate in centri pubblici di ricerca, attraverso l'individuazione di apposite percentuali e delle modalità di assegnazione delle stesse, da riconoscersi per la parte prevalente ai medesimi centri di ricerca e per la restante parte ai fondi per la ricerca gestiti dal Ministero della salute**, laddove non sia prevista, nei predetti contratti, una diversa modalità di remunerazione o di compensazione;

7) la **definizione delle procedure per la verifica dell'indipendenza dello sperimentatore**;

Il Comitato etico (CE) per le sperimentazioni cliniche dei medicinali è un organismo indipendente che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. I compiti del Comitato nel corso delle sperimentazioni cliniche sono regolati dall'articolo 6 del [D.Lgs. 211/2003](#). Più in particolare, il Comitato deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato, tenendo in particolare considerazione: la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio; il protocollo; l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori; il dossier per lo sperimentatore; l'adeguatezza della struttura sanitaria; l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato; le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica; disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione; gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale; le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione nel rispetto di quanto previsto al riguardo dalle norme di buona pratica clinica e nel rispetto delle disposizioni normative vigenti.

h) l'applicazione dei **sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche**, prevedendo: 1) meccanismi di **valutazione dei risultati delle aziende sanitarie pubbliche nell'ambito delle sperimentazioni cliniche**; 2) l'uso dell'[Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali](#) (OsSC) per l'interscambio della documentazione concernente lo studio clinico dei medicinali tramite modelli predefiniti e disponibili nel sistema stesso; 3) che la sperimentazione clinica dei medicinali sia svolta attraverso un'adeguata rappresentatività di genere; 4) che la sperimentazione clinica dei medicinali si avvalga di professionalità specifiche nel campo della gestione dei dati e del coordinamento della ricerca;

i) l'**individuazione - nell'ambito degli ordinamenti didattici - di specifici percorsi formativi** in materia di metodologia della **ricerca clinica, conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci**;

l) l'aggiornamento periodico, attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali e su percorsi formativi di partecipazione diretta a programmi di ricerca clinica multicentrici, del personale operante nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie, impegnato nella sperimentazione clinica dei medicinali ;

m) la riformulazione e razionalizzazione dell'apparato sanzionatorio amministrativo, tenendo conto delle funzioni svolte da ciascun soggetto nonché della natura sostanziale o formale della violazione attraverso:

1) la conferma delle sanzioni amministrative pecuniarie già previste dal D.Lgs. 211/2003; 2) la previsione della destinazione degli introiti derivanti dalle sanzioni pecuniarie all'entrata del bilancio dello Stato per essere riassegnati a progetti di ricerca sanitaria presentati da ricercatori di età inferiore ai quaranta anni; 3) previsione della sospensione dell'attività dei comitati etici che non rispettano i termini e le procedure previsti dal D. Lgs. 211/2003 e le norme sulla trasparenza e l'assenza di conflitti d'interesse previste dal provvedimento in esame, nonché di meccanismi sanzionatori;

n) la revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e agli studi osservazionali, al fine di facilitarne e sostenerne la realizzazione, in particolare per le sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento, anche prevedendo forme di coordinamento tra i promotori con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e di acquisire informazioni rilevanti a seguito dell'immissione in commercio dei medicinali;

L'articolo 2 del D.Lgs. 211/2003 definisce lo studio osservazionale come "uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella

normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio". Infatti, negli studi osservazionali, al contrario delle sperimentazioni cliniche, lo sperimentatore non interviene direttamente sulle variabili osservate. L'area di interesse della ricerca osservazionale coincide con la cosiddetta epidemiologia clinica e comprende lo studio dei fattori che influenzano l'esito di una malattia ed ha come fine il miglioramento della prognosi della malattia e dell'efficacia degli interventi sanitari.

o) il riordino della normativa di cui al [DM 17 dicembre 2004](#), in particolare modificando l'articolo 1, comma 2, lettera d), nel senso di prevedere la possibilità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica, e la loro utilizzazione a fini di registrazione per valorizzare l'uso sociale ed etico della ricerca, stabilendo che l'azienda farmaceutica rimborsi le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione, nonché le mancate entrate connesse alla qualificazione dello studio come attività non profit.

Oltre che dal [D.L. n. 158/2012](#) (c.d. decreto Balduzzi) e dal [D.Lgs. 211/2003](#) "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico", la normativa di rango legislativo vigente in materia di procedure autorizzative per le sperimentazioni cliniche inerenti i medicinali è regolamentata da una differente disciplina a seconda che sia svolta con la finalità di realizzare un bene commerciabile (cd. **sperimentazioni profit**) o che sia realizzata solo ai fini del progresso generale (cd. **sperimentazioni non profit**). Le sperimentazioni c.d. "profit" sono promosse dall'industria farmaceutica a fini di lucro, i risultati delle sperimentazioni stesse divengono di proprietà dell'industria farmaceutica e possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco. Le sperimentazioni profit sono oggi disciplinate dal [D. Lgs. 200/2007](#), recante *Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*. Le sperimentazioni c.d. "non profit", oggi disciplinate dal [DM 17 dicembre 2004](#) sono promosse, non a fini di lucro, da enti pubblici o di ricerca. I risultati delle sperimentazioni non profit divengono di proprietà del promotore, non dell'industria farmaceutica, e sono utilizzati per il miglioramento della pratica clinica nell'uso del farmaco. A norma dell'art. 1 del [D.M. 17 dicembre 2004](#) il promotore di una sperimentazione non profit deve essere una "struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali"; non deve essere "il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio"; non deve avere "cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione"; deve essere proprietario "dei dati relativi alla sperimentazione, (del)la sua esecuzione e (de)i suoi risultati". Le finalità ultime della sperimentazione non profit stessa devono mirare imprescindibilmente al miglioramento della pratica clinica a tal fine riconosciuta dal Comitato Etico con esclusione di qualsiasi industrializzazione e scopo di lucro del farmaco. Molti dei principi sanciti dal [D.M. 17 dicembre 2004](#) sulla sperimentazione non profit, appaiono bisognosi di revisione, ciò, anche alla luce della nuova regolamentazione europea per la sperimentazione clinica di cui al Regolamento (UE) n. 536/2014 che, come la precedente direttiva 2001/20/CE, non prevede indicazioni specifiche e distintive per la ricerca non commerciale, se non un richiamo agli Stati Membri ad operare per incentivarla. Il nuovo Regolamento Europeo infatti lascia agli Stati Membri la facoltà di stabilire quali siano gli organismi appropriati per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica e il ruolo/partecipazione dei Comitati Etici in tale processo.

I termini e le procedure per l'esercizio della delega (e per gli eventuali successivi decreti correttivi ed integrativi) sono posti dal **comma 1** e dai **commi da 3 a 5**, mentre il **comma 6 reca le clausole di invarianza degli oneri a carico della finanza pubblica**. Più in particolare, il **comma 3** stabilisce che i decreti legislativi sono adottati su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro per gli affari europei, della giustizia, dell'economia e delle finanze, per la semplificazione e la pubblica amministrazione, dell'istruzione, dell'università e della ricerca e con il Ministro del lavoro e delle politiche sociali, previa intesa in sede di Conferenza Stato-regioni.

Il **comma 4** inoltre dispone che gli schemi dei decreti legislativi, a seguito di deliberazione preliminare del Consiglio dei ministri, sono trasmessi alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica perché su di essi siano espressi, entro quaranta giorni dalla data di trasmissione, i pareri delle Commissioni parlamentari competenti per materia e per i profili finanziari. Decorso tale termine i decreti legislativi sono emanati anche in mancanza dei pareri. Qualora il termine per l'espressione dei pareri parlamentari scada nei trenta giorni che precedono la scadenza del termine previsto dei dodici mesi o successivamente, quest'ultimo, come sopra ricordato, è prorogato di tre mesi. Il **comma 5** infine prevede che, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei decreti delegati, nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui al comma 2 dell'articolo in esame e con le procedure da questo previste per l'esercizio della delega, il Governo può adottare disposizioni integrative e correttive dei decreti legislativi medesimi.

Si sottolinea che lo schema in esame non effettua "il necessario coordinamento" con le disposizioni vigenti e con il [regolamento \(UE\) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014](#), sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, richiesto dall'originaria disposizione di delega (art. 1, comma 2, della legge n. 3/2018). Al riguardo la relazione illustrativa al provvedimento sottolinea che la delega è esercitata parzialmente nelle more della piena applicazione del predetto regolamento, per la quale infatti non è prescritto un termine prefissato.

Come sopra già illustrato, quindi, il provvedimento attua i criteri di delega di cui alla lettera c), alla lettera h), alla lettera n) ed alla lettera o).

Non vengono, al momento, attuati, i criteri di delega di cui alle lettere a), b), d) e), g) i), l) ed m). Va ricordato che il termine per l'esercizio della delega dovrebbe scadere il 15 maggio 2019.

Rispetto delle competenze legislative costituzionalmente definite

Il provvedimento interviene nell'ambito della "**tutela della salute**", materia di competenza legislativa concorrente tra lo Stato e le regioni. Viene altresì in rilievo, la materia "**determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale**" di competenza esclusiva statale ai sensi dell'art. 117, secondo comma, lettera m) della Costituzione.

Compatibilità con la normativa dell'Unione europea

Con l'applicazione del [Regolamento \(UE\) 536/2014](#), la gestione puramente nazionale della valutazione delle sperimentazioni cliniche sarà sostituita da un gestione coordinata a livello europeo, che richiederà l'applicazione di criteri e procedure condivise, con la necessità di ripensare i criteri e i meccanismi oggi in vigore nelle fasi di programmazione e valutazione delle sperimentazioni cliniche farmacologiche. Il [Regolamento \(UE\) 536/2014](#) potrà essere applicato dalla data mobile di cui all'art. 99, secondo comma, che prevede che esso si applichi decorsi sei mesi dalla pubblicazione di un avviso in cui la Commissione accerti che siano soddisfatte le condizioni di cui al paragrafo 2 dell'articolo 88 (*vale a dire dall'attivazione del Portale UE. Attualmente il regolamento citato non è ancora applicabile*). Lo strumento giuridico del regolamento è stato prescelto perché ritenuto in grado di ridurre gli ambiti di autonomia normativa, che la [direttiva 2001/20/UE](#), soprattutto nei casi di sperimentazioni cliniche multicentriche, attribuisce agli Stati membri. Il Regolamento intende infatti colmare le lacune della normativa attuale per quanto riguarda la valutazione e l'autorizzazione di studi clinici multicentrici (condotti in più Stati membri), sempre più spesso utilizzati per la sperimentazione dei farmaci di nuova generazione, che coinvolgono nelle sperimentazioni un numero sempre maggiore di centri, spesso situati in più Paesi membri dell'UE. Per questo, il Regolamento introduce, attraverso il Portale UE, una procedura unica di autorizzazione e una gestione unica amministrativa per gli studi clinici multicentrici. Secondo la nuova procedura, la valutazione degli studi sarà coordinata da una singola autorità competente nazionale che farà da referente e che fornirà una prima valutazione dello studio, sulla base della quale le autorità competenti degli altri Stati membri forniranno i propri commenti e la loro decisione finale sull'autorizzazione. Il Regolamento 536/2014 non ha però ben definito le competenze relative alla revisione degli aspetti scientifici ed etici che sottostanno alle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano, rimettendole ai singoli Stati, che pertanto potranno trovare diverse soluzioni. Gli Stati membri infatti potranno scegliere di separare gli aspetti scientifici da quelli etici, assegnando i primi a Comitati scientifici e i secondi a Comitati etici, oppure potranno scegliere di rimettere entrambi gli aspetti ad un unico Comitato. Conseguentemente, il Regolamento non ha nemmeno definito l'aspetto organizzativo del Comitato etico, anch'esso rimesso ai singoli Stati e che potrà configurarsi come: comitato etico unico nazionale; comitati etici nazionali in numero limitato per aree disciplinari specializzate; comitato etico di riferimento nazionale/internazionale e di coordinamento per i comitati etici territoriali e/o settoriali. L'organismo o gli organismi prescelti dallo Stato membro avranno il compito di allineare la tempistica e le procedure nazionali con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione della sperimentazione clinica, così come identificate nel Regolamento. Pertanto, il Promotore di una sperimentazione avrà interesse ad avviare la richiesta di autorizzazione di una sperimentazione in uno Stato, individuato quale Stato membro relatore, ai sensi dell'articolo 5 del Regolamento, quanto più avrà garanzia che gli enti deputati dallo Stato relatore a validare gli aspetti etici e scientifici dello studio clinico rispondano con tempestività e nei termini previsti dal Regolamento.

Il Comitato nazionale per la bioetica (CNB), in una [mozione](#) del settembre 2015 sull'attuazione del Regolamento (U.E.) n.536/2014, raccomanda che nel percorso di valutazione delle sperimentazioni cliniche dei farmaci non vi sia separazione fra gli aspetti scientifici e gli aspetti etici, da assegnare i primi ad un comitato tecnico e i secondi ad un comitato etico. Il CNB riafferma con forza l'inscindibilità degli aspetti scientifici dai principi etici, non ritenendo che vada ripristinata una dicotomia superata da decenni, sia sul piano teorico che su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo, inclusa l'Italia. Per quanto concerne l'aspetto organizzativo ed operativo per la formulazione del 'parere unico', il CNB ha proposto l'istituzione di un unico Comitato etico per la sperimentazione clinica quale punto di riferimento per l'Italia a livello europeo/internazionale e quale autorità di coordinamento di un numero limitato di comitati etici territoriali e/o settoriali con competenze per aree terapeutiche. In tal modo il Comitato etico di riferimento e di coordinamento per la sperimentazione potrebbe più facilmente assumere il ruolo di osservatorio efficace, autorevole, capace di comunicare con gli altri comitati etici. Lo stretto collegamento fra dimensione scientifica ed etica, secondo il CNB, dovrebbe essere



confermato dalla composizione necessariamente interdisciplinare del comitato etico di riferimento e di coordinamento e dei comitati etici territoriali e/o settoriali i cui membri, tenuto conto della differenza di genere, dovrebbero possedere competenze etiche, scientifiche e giuridiche e che dovrebbero essere nominati nel rispetto del principio della "terzietà", secondo criteri trasparenti.

Nel giugno 2017, la [Carta di Napoli per la Tutela della Persona nelle Sperimentazioni Cliniche](#) ha ricordato l'importanza del principio della inderogabile preminenza della tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, di cui sono incaricati soprattutto i Comitati etici territoriali.

Senato: Dossier n. 106

Camera: Atti del Governo n. 72

27 febbraio 2019

Senato	Servizio Studi del Senato Ufficio ricerche sulle questioni del lavoro e della salute	Studi1@senato.it - 066706-2451	 SR_Studi
Camera	Servizio Studi Dipartimento Affari Sociali	st_affarisociali@camera.it - 066760-3266	 CD_sociale

La documentazione dei Servizi e degli Uffici del Senato della Repubblica e della Camera dei deputati è destinata alle esigenze di documentazione interna per l'attività degli organi parlamentari e dei parlamentari. Si declina ogni responsabilità per la loro eventuale utilizzazione o riproduzione per fini non consentiti dalla legge. I contenuti originali possono essere riprodotti, nel rispetto della legge, a condizione che sia citata la fonte.

AS0064