SENATO DELLA REPUBBLICA

IX LEGISLATURA

(N. 1803)

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori BOTTI, IMBRIACO, MERIGGI, CALÌ, ROSSANDA, RANALLI e BELLAFIORE Vito

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 30 APRILE 1986

Norme sulla sperimentazione clinica dei farmaci e sull'informazione farmaceutica

ONOREVOLI SENATORI. — Il disegno di legge che presentiamo si prefigge il duplice obiettivo di rendere la sperimentazione clinica dei farmaci nell'uomo la più adeguata possibile alle attuali esigenze scientifiche e sociali e di avviare contemporaneamente una più corretta ed efficace informazione-educazione sanitaria sull'uso dei farmaci.

Se il servizio sanitario nazionale ha la necessità di avere a disposizione farmaci efficaci ed economici e che nuovi composti sempre più attivi e sicuri vengano messi in commercio, il raggiungimento di questi obiettivi non può essere ottenuto che attraverso una sperimentazione clinica più moderna e scientificamente più rigorosa che, oltre ad essere fondamentale per la salute del cittadino, è uno degli strumenti fondamentali per dare risposte concrete anche alle « distorsioni » che hanno portato nel nostro Paese ad una abnorme pletora di farmaci.

Sul primo problema, quello della sperimentazione, una moderna corretta normativa deve garantire innanzitutto la produzione di farmaci sicuramente efficaci e privi di effetti collaterali indesiderati; deve poi assicurare un corretto impiego dei farmaci commercializzati ed un attento e continuo controllo dei loro potenziali effetti collaterali; deve infine contemperare le esigenze del progresso scientifico e tecnologico con la doverosa tutela della salute della collettività e con il rispetto della personalità e dignità dei soggetti, sani o malati, che si sottopongono alla sperimentazione.

Questi i motivi per i quali, a differenza della normativa vigente, si è sentita la necessità di una sperimentazione clinica « modulata » più rigorosa, tesa dapprima alla attenta verifica dei presupposti farmacologici sperimentali del prodotto, successivamente alla caratterizzazione delle sue effettive pro-

prietà terapeutiche ed infine al « monitoraggio » continuo e protratto dei suoi possibili effetti collaterali.

Della suddivisione che, seguendo questa *ratio,* è stata fatta della sperimentazione clinica in quattro fasi ben distinte, si vogliono sottolineare due aspetti innovativi: quello della farmaco-vigilanza *pre-marketing,* affrontata inserendo nella terza fase di sperimentazione — quella su larga scala — una forma di sorveglianza farmacologica socialmente più « aperta », che va oltre i circoli chiusi tradizionalmente riconosciuti, e che coinvolge quindi anche il medico di base: una fase della sperimentazione clinica che — a nostro avviso — è più importante e più interessante dei tradizionali, necessari, studi clinici controllati, di cui peraltro aumenterà il significato e l'importanza; e quello della farmaco-vigilanza *post-marketing,* identificata nel presente disegno di legge nella quarta fase della sperimentazione. Un capitolo importante della moderna farmacologia clinica, ancor oggi poco noto e scarsamente applicato nel nostro Paese, nonostante questo speciale programma sia stato promosso e patrocinato dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) da diversi anni e sia stato istituito anche da noi, presso l'Università di Ancona, un apposito Centro (ITA-OMS). (*)

L'importanza della farmaco-vigilanza *pre-marketing* ed in particolare di quella *post-marketing* scaturisce dal fatto che il problema principale che oggi abbiamo di fronte a livello terapeutico è in sostanza il raggiungimento di un rapporto ottimale tra benefici e rischi nell'uso dei farmaci. La valutazione dell'efficacia di un farmaco, infatti, è un processo conoscitivo che non finisce mai, che deve durare fin quando un farmaco è disponibile per la prescrizione, anche per il rapido evolversi delle nostre conoscenze di farmacodinamica, di farmacocinetica e di biodisponibilità dei farmaci e per il mutare stesso dei meccanismi fisiopatogenetici delle malattie. Analogo processo conoscitivo deve seguire l'identificazione e la valutazione dei potenziali effetti collaterali di un farmaco, perchè soprattutto i suoi rischi non si manifestano se non con l'uso ampio e prolungato, quando cioè pazienti non selezionati (come nelle sperimentazioni pilota ed in quelle controllate) sono trattati in condizioni non sempre ottimali, come conseguenza di situazioni non necessariamente perfette di organizzazione nelle quali il medico si trova a lavorare o dell'esistenza di sacche di disinformazione o di disattenzione che egli incontra nella pratica quotidiana. La sperimentazione clinica classica, che seleziona accuratamente i casi da includere in un protocollo sperimentale, difficilmente rappresenta la realtà clinica che il medico incontra tutti i giorni.

Qui i pazienti non si possono selezionare: si incontrano e si devono trattare, siano o meno coincidenti diagnosticamente con quelli studiati nella sperimentazione, siano o meno trattati con altri farmaci. In sostanza, il dimostrato beneficio sperimentale (cioè l'efficacia statisticamente accertata

---

(*) Sostanzialmente questo programma consiste nel segnalare da parte dei medici, tramite apposite schede (il cui carattere riservato è rigorosamente rispettato), sia le reazioni farmacologiche avverse note e non, sia ogni altro evento giudicato anomalo o comunque raro ed indesiderato, nonchè l'inadeguata efficacia dei farmaci e/o delle loro associazioni.

Ogni segnalazione pervenuta al Centro nazionale è appositamente codificata e trasmessa alla Banca dati centrale dell'OMS e nei contenuti tecnici al Ministero della sanità. L'elaborazione e la valutazione di questi dati ritorna poi agli operatori sanitari in termini di risultati, rappresentando così la migliore forma di educazione farmacologica permanente e di persuasione a non ripetere ciò che si è dimostrato inutile o addirittura dannoso.

Queste informazioni, inoltre, potranno avvalorare le ipotesi innovative della ricerca di base ed essere applicate a sintesi chimiche originali. Due condizioni che — unicamente alla soluzione di altri problemi, tra i quali prioritario l'aumento dei fondi per la ricerca — potranno ovviare od invertire quella che è stata la dinamica dell'industria farmaceutica nell'ultimo decennio: una sempre maggiore integrazione sovranazionale dei produttori con trasferimento all'estero di importanti centri di ricerca, da cui il conseguente impoverimento culturale del nostro Paese perchè toglie ai ricercatori italiani, nel settore farmaceutico così come in quello clinico, la possibilità di sperimentare farmaci veramente nuovi.

con un grado più o meno alto di probabilità) e l'assenza di effetti collaterali più o meno importanti, devono essere misurati e verificati nella popolazione reale che si incontra, per sapere con certezza se quanto è emerso da situazioni privilegiate di ricerca è trasferibile nelle situazioni molto più precarie ed ambigue della *routine*.

È questo il ruolo della farmaco-vigilanza *post-marketing*, ed è soltanto affrontando questo « programma » che si può raggiungere il « pieno » beneficio di un farmaco, problema solo parzialmente risolto dalle fasi che precedono la sua registrazione. Basti pensare che le sperimentazioni *pre-marketing* non sono risultate sufficienti ed adeguate ad evitare i disastri della talidomide e del practololo.

La farmaco-vigilanza *post-marketing*, dunque, deve dispiegarsi senza problemi di interferenza alcuna in tutto il suo valore e la sua completezza, perchè non ha soltanto un significato scientifico — in quanto strumento di verifica e di strategia di ricerca — ma anche un significato etico-professionale della medicina moderna, specie sotto il profilo della cultura e dell'aggiornamento permanente del singolo operatore sanitario e della sua piena e cosciente responsabilizzazione.

Sul secondo problema, quello della informazione-educazione dei medici e dei cittadini sull'uso dei farmaci — l'unica strada da perseguire se si vuole veramente e nel modo più giusto contenere e qualificare la spesa farmaceutica — abbiamo molto da recuperare e da fare.

L'inadeguatezza sostanziale delle attuali regolamentazioni e della loro operatività è stata da più parti denunciata. È da tutti riconosciuto, infatti, che l'informazione al medico (attraverso la pubblicità delle riviste specializzate, i foglietti illustrativi allegati alle confezioni, le schede tecniche ed il bollettino farmacologico del Ministero della sanità, eccetera) non è sufficiente, non sempre è corretta ed in particolare non è sottratta a quei condizionamenti che per molti rappresentano l'aspetto più insidioso del *marketing*, in quanto l'informazione professionale di « ritorno », nella fase più delicata, è principalmente riservata all'imprenditoria. Per questo l'OMS ricorda che « una pubblicità scientificamente non corretta e non obbiettiva è un attentato alla salute pubblica ». E la prestigiosa rivista *New Scientist* sostiene che « l'ignoranza su quanto concerne i farmaci è tale da imporre un controllo ufficiale sulle pubblicità e sulle altre tecniche di promozione per la vendita dei farmaci, sia di quelli " etici " — prescritti solo dal medico — che di quelli da " banco ", perchè sia i medici che i pazienti non sempre sono in grado di giudicare la validità delle affermazioni dei produttori ».

Un medico che, come nel nostro Paese, risente di altri fattori negativi: di una scarsa preparazione farmacologica di base e di farmacologia clinica, perchè ancor oggi le scuole di medicina dedicano poco spazio ed interesse alla terapia (l'insegnamento della farmacologia, infatti, avviene in generale quando lo studente conosce ancora poco della patologia ed anche gli anni successivi della formazione del medico non contengono quegli elementi atti a sviluppare le conoscenze e le critiche nell'uso dei farmaci); della mancanza di una vera e propria struttura di formazione permanente, cosicchè non esiste oggi per il medico la possibilità di continuare ad aggiornarsi sui farmaci che prescrive ogni giorno.

Un cittadino che, non protetto da alcuna informazione, diventa un consumatore di farmaci indifeso e facilmente manipolabile perchè privo di una « cultura » dei farmaci, intesa come responsabile consapevolezza dei suoi effetti benefici e dei suoi sempre possibili effetti collaterali indesiderati o tossici.

Ora, tutto ciò lascia di fatto quasi completamente all'industria farmaceutica il compito di informare il medico ed i cittadini sui farmaci, sulle loro indicazioni e sui loro effetti collaterali, questi ultimi quasi sempre « ristretti » rispetto alla « dilatazione » delle indicazioni. Un'informazione indubbiamente utile ed importante, ma che è pur sempre una informazione di parte che tende a « sollecitare » il più possibile la prescrizione da parte del medico e la richiesta o l'acquisto da parte del cittadino.

È dunque necessario garantire un flusso informativo indipendente, slegato dall'industria farmaceutica, che deve essere promosso, attivato e coordinato dal servizio sanitario nazionale e dalle istituzioni pubbliche preposte alla ricerca scientifica sui farmaci, applicando in sostanza l'impostazione del rapporto servizio sanitario nazionale-industria-medici-cittadini che la legge n. 833 del 1978 aveva giustamente previsto al suo articolo 31.

Per quanto riguarda l'informazione ai cittadini, intesi come collettività, spetta allo Stato di promuovere campagne di educazione sanitaria sul tema dei farmaci, che facciano anche giustizia dei facili trionfalismi così come degli allarmismi ingiustificati, e di richiedere una stretta collaborazione fra loro ed i medici sul problema farmaci.

Per l'informazione ai medici, è indispensabile innanzitutto che le scuole di medicina siano chiamate ed impegnate più seriamente all'insegnamento della farmacologia di base, della farmacologia clinica e della metodologia della farmaco-vigilanza. È poi necessario che i medici siano coinvolti, non a parole, in una « struttura » di aggiornamento e di formazione permanente, che mantenga viva in loro una cultura pragmatica della ricerca e quel rigore metodologico indispensabile per rilevare le anomalie di risposta ai farmaci. Solo affrontando e risolvendo questi problemi si riuscirà a far superare ai medici le tentazioni di una « mal pratica », che è stata finora premiata su scala internazionale, e le loro posizioni sul principio della cosiddetta libertà di prescrizione: un principio sempre più difficilmente sostenibile, perchè man mano che si accumulano le nostre conoscenze sull'efficacia e sulla atossicità seriamente dimostrate dei farmaci, l'area di questa libertà diventa sempre più stretta (un recente editoriale del *British Medical Journal* era intitolato « la libertà di prescrizione è finita »).

Sulla base di tutte queste considerazioni, che sostanzialmente hanno recepito quanto previsto dall'articolo 29 della legge n. 833 del 1978, sottoponiamo all'esame ed all'approvazione degli onorevoli colleghi il presente disegno di legge, sottolineando la necessità non più dilazionabile di una compiuta disciplina sulla sperimentazione clinica dei farmaci e sulla informazione-educazione farmaceutica. Una nuova cultura farmacologica e farmacoterapica dei medici e dei cittadini, una riqualificazione del mercato, l'incentivazione dell'industria farmaceutica verso *standards* più elevati e più coerenti con le esigenze del sistema sanitario nazionale e con lo sviluppo dei mercati internazionali, la politica stessa del farmaco — anche se essa trova in altre sedi le sue direttive generali — hanno bisogno di questa disciplina.

Nel titolo I sono riunite tutte le definizioni.

Nell'articolo 1, sono enunciati gli scopi fondamentali del disegno di legge: la produzione di farmaci efficaci e sicuri e l'attuazione di una adeguata informazione-educazione nell'uso dei farmaci per i medici e per i cittadini.

Nell'articolo 2 viene data una definizione di farmaco la più lata possibile.

L'articolo 3 illustra cosa deve intendersi per sperimentazione clinica e precisa che la sperimentazione riguarda sia i farmaci di nuova istituzione che quelli di non nuova istituzione, secondo quanto definito dall'articolo 5.

Il titolo II definisce le varie fasi della sperimentazione clinica, chiarisce cosa deve intendersi per prodotto farmaceutico di nuova e non nuova istituzione ed annuncia i vari schemi tipo ed i documenti necessari per la richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica.

L'articolo 4 individua, sulla base delle più recenti acquisizioni (« *Clinical trials on Drugs* » - *Nordic guidelines of the Nordic Council on Medicines*, Uppsala 1983), le varie fasi della sperimentazione clinica: da quella preliminare, nella quale vengono accertate su soggetti sani volontari le proprietà farmacologiche complessive del prodotto; alla fase pilota, volta a stabilire su soggetti affetti dalla malattia per la quale il farmaco viene indicato dati attendibili sulla sua efficacia e tossicità; alla fase su larga scala, condotta su casisitiche più ampie, secondo

la metodologia ormai codificata della sperimentazione clinica controllata, nella quale però viene innovato l'aspetto della farmacovigilanza *pre-marketing* aperta anche ai medici di base, per i farmaci più importanti, destinati cioè alle forme patologiche più frequenti e/o più gravi; alla fase di farmacovigilanza *post-marketing*, che segue cioè alla commercializzazione del prodotto, sul cui significato ed importanza ci si è soffermati già nella relazione introduttiva.

Nell'articolo 5 sono contenute le definizioni di prodotto di nuova e non nuova istituzione. Da rilevare che nei farmaci di nuova istituzione non sono compresi solo i farmaci mai usati nell'uomo, ma anche quei prodotti che propongono associazioni di farmacia già registrati per i quali si propongono variazioni di impiego clinico, di posologia, di via di somministrazione, eccetera; quei farmaci, infine, già sperimentati e/o registrati in altri Paesi. Per tutte queste situazioni è chiamata a deliberare la Commissione tecnica centrale di cui all'articolo 11.

L'articolo 6 impegna il Ministero della sanità ad emanare entro trenta giorni dall'entrata in vigore della legge gli schemi-tipo della domanda di autorizzazione alla sperimentazione, nonchè i documenti che obbligatoriamente la ditta richiedente deve allegare alla domanda.

Il titolo III comprende la parte « burocratica », procedurale, della sperimentazione clinica; le richieste, cioè, da parte della ditta alla Commissione tecnica centrale, di autorizzazione alle varie fasi della sperimentazione: da quella preliminare e pilota (articolo 7), a quella su larga scala (articolo 8), fino alla concessione delle rispettive autorizzazioni da parte del Ministero della sanità (articolo 9). L'articolo 10, poi, concerne l'autorizzazione alla registrazione del prodotto ed introduce il concetto che la Commissione tecnica centrale ha anche il compito dell'esame dei dati derivanti dalla fase di farmaco-sorveglianza. Di questo titolo III si vogliono sottolineare due punti a nostro avviso importanti: il fatto che le domande di autorizzazione sono sottoscritte anche dal o dai medici preposti alla sperimentazione, al fine di renderli maggiormente coscienti delle loro responsabilità; e che i vari tempi « burocratici » vanno incontro alle esigenze di un *iter* sufficientemente agile e rapido delle varie fasi della sperimentazione fino alla concessione della registrazione, tempi oggi troppo lunghi e complicati.

Il titolo IV tratta della composizione della Commissione tecnica centrale (articolo 11), nominata dal Ministro della sanità ed istituita presso l'Istituto superiore di sanità, e dei suoi compiti (articolo 12).

La Commissione tecnica centrale comprende, in formazione equilibrata ai compiti e alle responsabilità, rappresentanti dell'Istituto superiore di sanità, del Ministero della sanità e del mondo universitario, impegnandoli a fondo nei loro compiti e non in modo saltuario; è prevista la possibilità, quando ritenuto necessario, di integrazione della Commissione con esperti esterni ad essa.

Si vuol fare rilevare che la proposta della creazione di un'unica Commissione, che riunisca tutte le competenze necessarie (chimiche, farmacotossicologiche, cliniche) nei vari momenti dell'*iter* della sperimentazione clinica, nasce dall'evidente necessità di accelerare l'*iter* stesso delle varie pratiche e nello stesso tempo di avere una maggiore e più corretta uniformità di giudizio. A parte la considerazione che nelle legislazioni degli altri Paesi la Commissione che segue l'*iter* del farmaco è sempre unica, il vantaggio di avere un'unica Commissione giudicatrice è evidente: perchè essa è in possesso di tutte le conoscenze riguardanti il farmaco e quindi non deve perdere tempo ad affrontare *ex novo* il problema nel corso del suo *iter*; e perchè nella Commissione sono presenti tutte le competenze in grado di valutare i risultati della sperimentazione clinica, potendo sempre, per maggiori chiarimenti, riprendere contatti con le stesse persone presenti nel giudizio sulla prima autorizzazione, o con esperti esterni.

Il titolo V tratta di un altro punto importante del presente disegno di legge: del coinvolgimento diretto, cioè, e della corresponsabilizzazione in tutte le fasi della sperimentazione degli organi decentrati del servizio

sanitario nazionale, dalle Regioni alle unità sanitarie locali.

L'articolo 13 prevede, a livello delle Regioni, la creazione di speciali Commissioni che, informate dell'autorizzazione alla sperimentazione, devono trasmettere al Ministero della sanità, nel termine di trenta giorni, parere motivato di fattibilità o non della stessa, in rapporto alla idoneità delle strutture prescelte, all'affidabilità del responsabile ed ai mezzi dichiarati dalla ditta.

L'articolo 14 tratta della composizione di queste commissioni. In esso viene anche sottolineato che i suoi membri non possono avere rapporti di lavoro o comunque interessi con le ditte, istituti od imprese produttori di farmaci, di preparati chimici, biologici, dietetici o di apparecchiature e presidi medico-chirurgici.

L'articolo 15 assegna alle unità sanitarie locali poteri ispettivi, di vigilanza e di controllo — anche etico — della sperimentazione, nonchè la competenza nei relativi atti amministrativi.

Nel titolo VI sono contenute le norme per la sperimentazione.

L'articolo 16 individua i presidi presso i quali si possono effettuare le sperimentazioni cliniche; annuncia le norme per la gestione amministrativa delle stesse, da emanarsi dai Ministri competenti entro tre mesi dall'entrata in vigore della legge; tratta della qualificazione e professionalità del responsabile della sperimentazione — nonchè dell'adeguatezza della struttura e delle apparecchiature di cui dispone — e del consenso dichiarato al piano sperimentale proposto dalla ditta che egli deve dare.

L'articolo 17 affronta il problema del consenso. Un problema che è stato oggetto di notevoli controversie a livello sia nazionale che internazionale e che si è cercato di risolvere sulla base di quelle esigenze etiche, ormai irrinunciabili, che i progressi della scienza medica e l'evoluzione delle concezioni sociologiche hanno determinato in questi ultimi anni. A questo proposito, si vuol sottolineare che potrebbe essere di grande utilità l'istituzione di corsi speciali per medici, nei quali impartire nozioni fondamentali di psicologia e di etica nel campo della sperimentazione clinica dei farmaci. Una migliore « comprensione » di se stessi e di « coscienza » verso i pazienti consentirebbe ai medici di avere un consenso veramente valido e giusto non più solo dal punto di vista giuridico ma anche da quello etico. Ciò premesso, l'articolo precisa che i soggetti ed i pazienti che parteciperanno alla sperimentazione — informati preventivamente sugli scopi, sui benefici e sui possibili rischi della stessa — devono esprimere il proprio consenso per iscritto ed in presenza di persona di loro fiducia; inoltre devono essere preventivamente informati per iscritto che possono revocare questo loro consenso in ogni momento della sperimentazione. Solo per le fasi di sperimentazione su larga scala e per le fasi di farmaco-sorveglianza, circostanze motivate possono non rendere obbligatorio il consenso informato. L'articolo prevede, poi, che anche tutto il personale medico e non medico coinvolto nella sperimentazione deve essere preventivamente informato verbalmente e per iscritto degli scopi della stessa.

Il titolo VII affronta il problema attuale ed importante dell'informazione-educazione dei medici e dei cittadini sull'uso dei farmaci, di cui si è ampiamente discusso nella prima parte della relazione.

L'articolo 18, dopo aver sottolineato che l'informazione farmaceutica fa parte dei programmi generali di educazione sanitaria, impegna il Governo ad istituire il Comitato nazionale per l'educazione sanitaria, precisandone i compiti di sintesi, di controllo, di programmazione; indica la necessità che anche a livello delle Regioni e degli enti locali siano formate delle *équipes* multidisciplinari di educazione sanitaria; sottolinea infine l'importanza che, d'intesa col Ministro della pubblica istruzione, siano istituti corsi d'insegnamento di educazione sanitaria e di relativa formazione professionale e sia incentivata con borse di studio la ricerca applicata in questo specifico settore.

DISEGNO DI LEGGE

TITOLO I

DEFINIZIONI

Art. 1.

(*Scopi*)

1. La presente legge intende garantire, nell'interesse della collettività, la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei prodotti farmaceutici, secondo criteri coerenti con gli obiettivi del servizio sanitario nazionale, con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della sua produzione, in conformità a quanto disposto dall'articolo 29 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, nonchè una corretta ed obiettiva informazione scientifica circa le conoscenze critiche sull'uso dei farmaci.

Art. 2.

(*Definizione di prodotti farmaceutici*)

1. Ai fini di una sperimentazione clinica, devono intendersi per prodotti farmaceutici sostanze singole o preparazioni di più sostanze che abbiano precise proprietà utili a diagnosticare, prevenire, alleviare o curare una malattia o sintomi di malattia o comunque per ripristinare, correggere od aiutare funzioni alterate dell'organismo.

Art. 3.

(*Definizione di sperimentazione clinica*)

1. Ai fini della presente legge, si intende per sperimentazione clinica l'insieme di studi sull'uomo teso ad evidenziare, a precisare ed a documentare, sulla base di accertati o presunti effetti biochimici e farmacologici, l'efficacia terapeutica di singoli farmaci o di associazioni di farmaci, i loro eventuali effetti collaterali tossici o comunque indeside-

rati (farmacodinamica), nonchè le loro caratteristiche di assorbimento, di distribuzione, di metabolismo e di escrezione (farmacocinetica).

2. La sperimentazione clinica riguarda sia i farmaci di nuova istituzione che i farmaci di non nuova istituzione.

3. Le caratteristiche dei due tipi di farmaci sono definite dall'articolo 5 della presente legge.

TITOLO II

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Art. 4.

(Fasi della sperimentazione clinica)

1. La sperimentazione clinica si suddivide in quattro fasi:

a) fase preliminare: sotto stretto controllo di esperti, il prodotto è dato ad un piccolo campione di soggetti sani volontari per un periodo di tempo necessario ad ottenere dati attendibili sulle sue caratteristiche di farmacocinetica, di farmacodinamica e di tollerabilità, nonchè a stabilire per le successive fasi di sperimentazione se vi siano differenze nella risposta in funzione delle vie di somministrazione;

b) fase pilota: è volta a stabilire in via preliminare, ma con dati attendibili, le proprietà di efficacia terapeutica e di eventuali effetti collaterali non desiderati del prodotto. In questa fase, in ambiente clinico qualificato, il prodotto viene saggiato su piccoli gruppi di pazienti consenzienti affetti dalla malattia per la quale il prodotto è stato predisposto;

c) fase su larga scala: è condotta su casistiche più numerose di pazienti, preferibilmente in disegno policentrico, al fine di dimostrare con metodologia adeguata le effettive proprietà terapeutiche del prodotto e la sua tossicità, anche in relazione alla sua dose di mantenimento, che va esattamente individuata. In questa fase, specie per i prodotti di nuova istituzione, ed in particolare

per quelli essenziali, destinati alle forme patologiche più frequenti e/o più gravi, alcuni di questi studi clinici controllati, oltre a confermare l'efficacia del nuovo prodotto ed i suoi reali vantaggi terapeutici rispetto a prodotti di provata efficacia già in commercio, prolungando i tempi di osservazione delle « coorti » trattate, devono rilevare gli eventuali effetti collaterali del farmaco, in termini di frequenza, di qualità e di entità;

d) fase di farmaco-sorveglianza: è finalizzata alla individuazione, quantizzazione ed importanza degli effetti collaterali indesiderati del prodotto e ad una più precisa definizione della sua efficacia e delle sue interazioni con altri farmaci.

2. Dopo la commercializzazione del prodotto, pertanto, la sperimentazione-osservazione clinica deve continuare per un periodo variabile dai tre ai cinque anni, secondo la metodologia che verrà stabilita con un apposito decreto del Ministro della sanità emanato su proposta della Commissione tecnica centrale di cui all'articolo 11. Questa fase dovrà essere inserita nei programmi nazionali di farmaco-sorveglianza.

3. La fase preliminare e quella pilota della sperimentazione clinica sono obbligatorie solo per i farmaci di nuova istituzione, come definiti nell'articolo 5.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica vengono autorizzate dalla Commissione tecnica centrale di cui al successivo articolo 11.

Art. 5.

(*Ambito della sperimentazione clinica*)

1. Ai fini della presente legge, per prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicamento che, come definito ai sensi dell'articolo 2, non è mai stato usato nell'uomo.

2. Sono inoltre dichiarati prodotti di nuova istituzione su deliberazione della Commissione tecnica centrale di cui all'articolo 11:

a) i prodotti farmaceutici che risultino da una nuova associazione di farmaci già registrati oppure da associazione di farmaci

con rapporti di dosaggio diversi da quelli esistenti in specialità medicinali già registrate;

b) i prodotti farmaceutici già registrati per i quali vengono proposti diversa forma farmaceutica, eccipienti mai impiegati nella formulazione di medicamenti, nuove vie di somministrazione, nuove indicazioni, posologie diverse da quelle approvate;

c) i prodotti farmaceutici già sperimentati nell'uomo e/o registrati in altri Paesi.

3. Sono considerati prodotti di non nuova istituzione tutti quei prodotti che non si riconoscono nei requisiti sopra indicati.

Art. 6.

(*Schemi-tipo di sperimentazione*)

1. Il Ministro della sanità provvede ad emanare entro trenta giorni dall'entrata in vigore della presente legge uno o più decreti ministeriali volti a disciplinare gli schemi-tipo della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, dei protocolli sperimentali, dei piani di sperimentazione distinti per fasi, nonchè la indicazione dei documenti che devono obbligatoriamente essere allegati alla domanda.

2. In ogni caso, la documentazione deve riguardare le caratteristiche cliniche, farmaceutiche, farmacologiche e tossicologiche del prodotto, nonchè le presumibili proprietà cliniche e farmacologiche del farmaco da sperimentare nell'uomo.

TITOLO III

AUTORIZZAZIONI

Art. 7.

(*Autorizzazione alla sperimentazione clinica preliminare e pilota*)

1. Nel caso di prodotti farmaceutici di nuova istituzione, così come definiti dall'articolo 5, la ditta interessata è tenuta a pre-

sentare domanda di autorizzazione alle prime due fasi della sperimentazione clinica alla Commissione tecnica centrale, di cui all'articolo 11, nella forma e con la documentazione prescritta all'articolo 6.

2. La domanda deve essere sottoscritta anche dal o dai medici responsabili della sperimentazione, considerando tali coloro che si intendono preporre alla selezione, al trattamento ed al controllo dei soggetti che parteciperanno alle varie fasi della sperimentazione. Le persone firmatarie della domanda sono ritenute responsabili nei confronti del Ministro della sanità della corretta esecuzione della sperimentazione ai fini dell'applicazione delle sanzioni di legge.

3. La Commissione tecnica centrale incarica l'Istituto superiore di sanità dell'accertamento quantitativo e qualitativo del prodotto, procede alla valutazione della sua sicurezza ed esprime al Ministro della sanità ed alla ditta richiedente parere motivato circa l'effettuazione o meno della sperimentazione clinica entro e non oltre trenta giorni dalla data di ricevimento della documentazione.

4. Contro il motivato parere di diniego alla sperimentazione clinica la ditta richiedente ha facoltà di presentare proprie controdeduzioni che saranno esaminate dalla Commissione. La Commissione, acquisiti e valutati i nuovi elementi, provvede a formulare il parere definitivo al Ministro della sanità.

Art. 8.

(Autorizzazione alla sperimentazione clinica su larga scala)

1. L'autorizzazione alla sperimentazione clinica su larga scala relativa ai prodotti farmaceutici di nuova istituzione, definiti tali in base al precedente articolo 5, è rilasciata dal Ministro della sanità, sentita la Commissione tecnica centrale, che è tenuta ad esprimere il proprio parere entro e non oltre trenta giorni da quello del ricevimento della documentazione concernente la spe-

rimentazione clinica preliminare e quella pilota.

2. Anche per i prodotti farmaceutici non di nuova istituzione, l'autorizzazione alla sperimentazione clinica su larga scala è concessa dal Ministro della sanità, sentita la Commissione tecnica centrale, che dovrà esprimere il proprio parere entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda e della documentazione relativa.

Art. 9.

(*Concessione all'autorizzazione*)

1. Il Ministro della sanità, ricevuto il parere della Commissione tecnica centrale, provvede ad emanare l'autorizzazione alla sperimentazione clinica entro e non oltre sessanta giorni dalla data di presentazione della domanda e della relativa documentazione.

2. Decorso il termine di venti giorni dal parere positivo espresso dalla Commissione predetta, il silenzio assume valore di assenso e la ditta può iniziare la sperimentazione clinica secondo i piani proposti nella domanda, fermi restando i poteri di vigilanza di cui all'articolo 12.

3. Il comma 2 non si applica alle domande carenti nella documentazione e nei requisiti prescritti.

Art. 10.

(*Autorizzazione alla registrazione e farmaco-sorveglianza*)

1. La Commissione tecnica centrale esprime parere motivato alla registrazione del prodotto farmaceutico sottoposto al suo esame sulla base della documentazione farmaco-tossicologica completa, secondo quanto richiesto per la registrazione, sulla base dei risultati delle sperimentazioni cliniche, nonchè sulla base di ulteriori documentazioni presentate dalla ditta interessata.

2. Dopo la messa in commercio, la Commissione continua ad esaminare i rapporti riguardanti gli effetti utili, la qualità e la in-

cidenza degli effetti collaterali non desiderati, anche minori, del prodotto nelle terapie a lungo termine.

3. Questi dati saranno raccolti dall'ufficio di segreteria della Commissione stessa, sulla base di apposite schede predisposte dal Ministero della sanità.

TITOLO IV

COMMISSIONE TECNICA CENTRALE PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI PRODOTTI FARMACEUTICI

Art. 11.

(Composizione della Commissione tecnica centrale)

1. Per l'espletamento dei compiti di cui alla presente legge, è istituita presso l'Istituto superiore di sanità la Commissione tecnica centrale per la sperimentazione clinica dei prodotti farmaceutici.

2. Tale Commissione, nominata dal Ministro della sanità entro sessanta giorni dall'entrata in vigore della presente legge, è così composta:

a) dal direttore dell'Istituto superiore di sanità, che ne è il presidente;

b) dal direttore generale del Servizio farmaceutico del Ministero della sanità;

c) dai quattro direttori dei laboratori dell'Istituto superiore di sanità di: chimica dei medicinali, malattie batteriche e virali, farmacologia e biologia cellulare, immunologia;

d) da due esperti appartenenti alla carriera direttiva della direzione generale del servizio farmaceutico del Ministero della sanità;

e) da dieci docenti universitari o primari ospedalieri competenti in chimica farmaceutica, farmacologia, farmacologia clinica ed in materie cliniche, per la cui nomina il Ministro della sanità sente preventivamente il parere dell'Istituto superiore di sanità e del Consiglio sanitario nazionale.

3. I membri della Commissione e i loro familiari non devono avere rapporto di lavoro, di consulenza o di interessi con imprese, ditte o istituti produttori o interessati al commercio di prodotti farmacologici, biologici, chimici, dietetici e di attrezzature e presidi medico-chirurgici, ed infine di parentela fino al terzo grado con le persone interessate alla sperimentazione, pena la decadenza del membro interessato e l'annullamento della decisione adottata dalla Commissione.

4. La Commissione dura in carica tre anni. Il mandato dei componenti può essere rinnovato.

5. La Commissione si riunisce almeno una volta al mese o per espressa convocazione del presidente.

6. La Commissione per l'espletamento delle attività istruttorie può articolarsi in sottocommissioni e può avvalersi delle Commissioni regionali di cui all'articolo 13.

7. Al servizio di farmaco-sorveglianza dell'Istituto superiore di sanità vengono devoluti i compiti di segreteria della Commissione, con l'incarico anche di registrare ed archiviare gli atti relativi alla sperimentazione nell'uomo in tutte le sue fasi.

Art. 12.

(*Compiti della Commissione*)

1. La Commissione tecnica centrale dell'Istituto superiore di sanità, di cui al precedente articolo 11, ha i seguenti compiti:

a) di provvedere all'esame della domanda e della documentazione allegata al fine di esprimere al Ministro della sanità ed alla ditta richiedente il parere motivato circa la fattibilità o meno della sperimentazione entro i termini di cui agli articoli 7 e 8. Il parere della Commissione deve tenere conto anche degli aspetti etici della sperimentazione in accordo con i princìpi della dichiarazione di Helsinki e può indicare le ulteriori prescrizioni o le modificazioni che ritiene necessarie per l'autorizzazione della sperimentazione;

b) di formulare proposte per la designazione di altri esperti esterni, che ritiene ne-

cessario interpellare al fine dello svolgimento degli accertamenti;

c) di esaminare le controdeduzioni presentate dalle ditte contro il parere contrario alla sperimentazione clinica e di formulare il parere definitivo come indicato all'articolo 7.

2. La Commissione tecnica centrale può essere in ogni momento investita dagli organi del servizio sanitario nazionale del riesame delle sperimentazioni in corso.

3. La Commissione può richiedere in ogni momento al Ministero della sanità l'interruzione della sperimentazione o la sua modificazione.

4. Quando necessario, la Commissione può richiedere informazioni e documenti supplementari anche attraverso l'audizione dei richiedenti la sperimentazione.

TITOLO V

COMPITO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Art. 13.

(Compito delle Commissioni regionali per la sperimentazione clinica dei prodotti farmaceutici)

1. Il Ministero della sanità informa della avvenuta autorizzazione alla sperimentazione la o le relative Commissioni della o delle Regioni nelle cui strutture la ditta richiedente ha proposto l'effettuazione della sperimentazione.

2. Le Commissioni regionali per la sperimentazione clinica dei prodotti farmaceutici hanno il compito di verificare la fattibilità della sperimentazione in rapporto alla idoneità delle strutture prescelte, all'affidabilità dei responsabili e delle realtà istituzionali in cui operano, ai mezzi dichiarati dalla ditta richiedente.

3. Entro il termine di trenta giorni le Commissioni regionali sono tenute a tra-

smettere al Ministero della sanità il parere motivato di fattibilità o di non fattibilità della sperimentazione secondo quanto prescritto al comma 2.

4. Silenzio-assenso: decorso il termine di cui al comma 3, se il parere non viene espresso esso si dà per acquisito.

Art. 14.

(*Composizione delle Commissioni regionali per la sperimentazione clinica dei prodotti farmaceutici*)

1. La Commissione di cui al precedente articolo è nominata dal presidente della giunta regionale e dura in carica due anni. Essa è composta dal presidente e da cinque membri permanenti.

2. I membri permanenti sono:

a) l'assessore alla sanità od un suo delegato, che assume la funzione di presidente;

b) un direttore sanitario dei ruoli regionali, competente in materia;

c) un docente universitario in materia clinica o un primario clinico del ruolo regionale;

d) un docente universitario di farmacologia o di farmacologia clinica;

e) un direttore di farmacia ospedaliera dei ruoli regionali;

f) un medico legale dei ruoli regionali, che provvederà anche a verificare le modalità con le quali è stato espresso il consenso di cui al successivo articolo 17.

3. Per i membri della Commissione valgono le stesse norme di cui al comma 3 dell'articolo 11.

4. La Commissione si riunisce per espressa convocazione del presidente ed ha sede presso la Regione. Un funzionario amministrativo di questa svolge le funzioni di segretario.

Art. 15.

(*Compiti delle unità sanitarie locali*)

1. Le unità sanitarie locali competenti per territorio sono informate dal Ministero della sanità della sperimentazione clinica autorizzata dal Ministero stesso.

2. Le unità sanitarie locali possono procedere, anche congiuntamente agli organi ispettivi ministeriali e regionali, alla ispezione e vigilanza dei presidi ospedalieri ed universitari ove si svolge la sperimentazione, per il controllo di un suo corretto svolgimento e per il rispetto dei principi etici, di cui alla dichiarazione di Helsinki, nell'esecuzione della sperimentazione autorizzata.

3. Per questi fini, oltre a poter acquisire il parere della Commissione regionale di cui all'articolo 14, si avvalgono dei propri organismi tecnici.

4. In caso di accertate e documentate violazioni, le unità sanitarie locali provvedono a chiedere al Ministero della sanità, tramite le rispettive Commissioni regionali, l'adozione dei provvedimenti del caso.

5. In ogni caso è compito delle unità sanitarie locali la verifica dell'osservanza degli adempimenti relativi al consenso alla sperimentazione da parte dei vari soggetti, nonchè degli atti amministrativi che la sperimentazione comporta.

TITOLO VI

NORME PER LA SPERIMENTAZIONE

Art. 16.

(*Presidi per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche di prodotti farmaceutici e norme per gli sperimentatori*)

1. Le sperimentazioni cliniche dei prodotti farmaceutici sono eseguibili presso gli istituti o i dipartimenti universitari, nonchè presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e presso gli ospedali classificati idonei.

2. Le convenzioni stipulate ai sensi degli articoli 39 e 40 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, non possono contenere — pena la relativa nullità — norme in contrasto con i princìpi ed i criteri dettati dalla presente legge in materia di sperimentazione clinica.

3. Le sperimentazioni cliniche dei prodotti farmaceutici eseguite presso gli istituti ed i dipartimenti clinici universitari e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico sono da considerare espletamento di attività di ricerca agli stessi organismi demandata.

4. Le norme relative ai criteri per la gestione amministrativa delle sperimentazioni saranno emanate entro tre mesi dall'entrata in vigore della presente legge, rispettivamente con decreto del Ministro della pubblica istruzione per gli istituti e i dipartimenti clinici universitari — sentito il Consiglio universitario nazionale — e dal Ministro della sanità per gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico e per le strutture ospedaliere delle USL, sentito il Consiglio sanitario nazionale.

5. Indipendentemente dalla struttura di appartenenza, lo sperimentatore che viene indicato dalla ditta richiedente come responsabile della sperimentazione clinica deve possedere requisiti di qualificazione scientifica e di competenza nella sperimentazione clinica dei farmaci. Deve inoltre dimostrare di poter disporre di strutture e di strumentazioni appropriate alla complessità degli studi da effettuarsi e deve dichiarare il proprio consenso al piano operativo della sperimentazione proposto dalla ditta, conforme ai princìpi della dichiarazione dei diritti dell'uomo di Helsinki ed alle norme regolamentari stabilite con decreto del Ministro della sanità entro tre mesi dall'approvazione della presente legge.

Art. 17.

(*Consenso ed informazione*)

1. I soggetti ed i pazienti che parteciperanno alla sperimentazione devono essere preventivamente informati dal o dai re-

sponsabili della sperimentazione dello scopo della stessa e dei modi con cui sarà condotta, dei possibili benefici, disagi e rischi che ne potranno derivare, nonchè del fatto che oltre al prodotto presunto efficace potranno ricevere un prodotto inerte (placebo), salva la normativa vigente circa le responsabilità dei titolari delle ditte autorizzate alla sperimentazione.

2. Il consenso dei soggetti e dei pazienti che parteciperanno alla sperimentazione deve essere espresso per iscritto ed in presenza di persona di loro fiducia. Gli stessi devono essere preventivamente informati per iscritto che il loro consenso può essere revocato in ogni momento. Per i minori il consenso deve essere espresso dal soggetto esercente la potestà familiare.

3. Anche il personale coinvolto nella sperimentazione (medici, biologi, tecnici ed infermieri) deve essere preventivamente informato, verbalmente e per iscritto, degli scopi della sperimentazione.

4. Le bozze del prospetto informativo per i soggetti pazienti e per il personale coinvolto nella sperimentazione devono essere allegate alla domanda di autorizzazione.

5. Solo nelle fasi di sperimentazione su larga scala e di farmaco-sorveglianza possono valere le circostanze — da motivare — che rendono non obbligatorio il consenso informativo.

TITOLO VII

INFORMAZIONE FARMACEUTICA

Art. 18.

(Informazione farmaceutica e educazione sanitaria)

1. L'informazione farmaceutica fa parte dei programmi generali di educazione sanitaria e con essi deve collegarsi organicamente.

2. A tal fine il Ministro della sanità, entro trenta giorni dall'entrata in vigore della presente legge, istituisce un Comitato na-

zionale per l'educazione sanitaria in cui siano rappresentate competenze specialistiche e competenze pedagogiche specifiche.

3. È compito del Comitato nazionale la verifica e la sintesi dei programmi di educazione sanitaria nei vari settori, la formulazione di specifiche proposte, nonchè la preparazione degli strumenti e del materiale ritenuti più adeguati per i vari programmi generali o di settore.

4. A livello delle Regioni e degli enti locali sono formate delle *équipes* multidisciplinari di educazione sanitaria che, coordinate anche dal Comitato nazionale, promuovono programmi di intervento diretto nonchè corsi di insegnamento e di aggiornamento su temi generali e specifici di educazione sanitaria.

5. D'intesa col Ministro della pubblica istruzione, sono istituiti adeguati corsi di insegnamento di educazione sanitaria e di formazione professionale e, attraverso borse di studio istituite dal Ministro della sanità, viene incentivata la ricerca applicata in questo specifico campo.