

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori DEL NERO, PITTELLA, ROCCAMONTE,
PINTO, FORNI, JERVOLINO RUSSO, FORMA, AMADEO, MARIOTTI,
FIMOGNARI e BOMPIANI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 5 AGOSTO 1981

Norme sulla sperimentazione clinica di prodotti farmaceutici

ONOREVOLI SENATORI. — La sperimentazione nell'uomo di nuovi farmaci ha assunto nel tempo maggiore importanza, in correlazione al progresso scientifico e tecnologico, che ha per scopo di porre a disposizione della medicina sostanze curative sempre più perfezionate.

Il pubblico controllo dei nuovi farmaci prima della sperimentazione sull'uomo è stato introdotto nel nostro Paese in epoca relativamente recente.

La legge, infatti, risale al 1973 (legge 7 agosto 1973, n. 519). Essa all'articolo 1, lettera l), attribuisce all'Istituto superiore di sanità il compito di provvedere all'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Nel 1975, quindi, una circolare del Ministero della sanità [circolare n. 35 del 9 aprile 1975 « Accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, di cui all'articolo 1, let-

tera l), della legge 7 agosto 1973, n. 519 »] ha regolamentato le modalità dell'accertamento, rendendolo operativo come premessa indispensabile alla valutazione clinica dei nuovi farmaci.

Successivamente, due decreti ministeriali (del 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977) hanno definito in modo analitico dette modalità, precisando la documentazione scientifica richiesta a giustificazione della domanda di autorizzazione.

L'esperienza maturata nel frattempo ha messo in evidenza l'assoluta necessità di pervenire ad una revisione migliorativa delle norme vigenti in materia di sperimentazione dei nuovi farmaci che, così come sono, hanno, di fatto, paralizzato la ricerca farmaco-tossicologica e, di conseguenza, quella clinica, nel nostro Paese.

La causa principale di una siffatta situazione va ricercata nei lunghi tempi richiesti per l'evasione delle pratiche, come è stato documentato da uno studio condotto a fine 1978 da F. B. Nicolis ed A. Sardi, per conto

della Società di scienze farmaceutiche applicate.

In tale studio, premesso che le ragioni etico-sociali alla base del pubblico controllo sui nuovi farmaci prima della sperimentazione sull'uomo sono incontestabili, si sottolinea, però, la necessità che il controllo soddisfi criteri non solo di severità, ma anche di efficienza, in particolare nei tempi di realizzazione.

Viceversa i risultati dell'inchiesta, pur se riferiti ad un campione circoscritto, ma comunque rappresentativo, hanno dimostrato che il controllo pubblico sulla composizione e la innocuità dei farmaci di nuova istituzione, prima della loro sperimentazione sull'uomo, ha imposto tempi molto lunghi.

In proposito si afferma testualmente che « il fatto che in circa il 50 per cento dei casi esaminati l'accertamento abbia richiesto in media 17 mesi, e che nel rimanente 50 per cento un periodo variabile da 9 a 36 mesi non sia stato sufficiente per una decisione, pone il nostro Paese in una posizione assolutamente anormale rispetto agli altri Paesi in cui la sperimentazione clinica dei farmaci è stata sottoposta a regolamentazione. Basti citare, a questo proposito, l'intervallo di 30 giorni adottato negli Stati Uniti come termine fra la notifica e l'inizio delle prove cliniche, a meno di intervento della FDA, o quello di 15 giorni adottato in Svezia con analoghi meccanismi. Questi tempi abnormemente prolungati danneggiano in misura drammatica qualunque programma di ricerca diretto alla scoperta di nuovi farmaci, e specificatamente la ricerca più innovativa, che è per definizione quella diretta a scoprire e sviluppare farmaci classificabili come « di nuova istituzione » e in particolare nuove molecole terapeuticamente utili. Il danno si ripercuote sui pazienti affetti da malattie per le quali i farmaci già disponibili non forniscono un trattamento soddisfacente; sull'industria farmaceutica più etica orientata verso la ricerca, e in particolare su quella nazionale; sulla bilancia dei pagamenti, in quanto favorisce la valutazione clinica in altri Paesi di farmaci potenzialmente scoperti nel nostro; e, infine, sulla ricerca medica nazionale, privandola di una

importante funzione scientifica e sociale e riducendone il ruolo alla conferma di acquisizioni già ottenute altrove ».

Lo stato di disagio connesso all'impossibilità pratica di ottenere in tempi ragionevoli l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, nel nostro Paese, ha avuto come conseguenza negativa che le attività di ricerca venissero spostate all'estero, e ciò non solo da parte di aziende multinazionali, ma — cosa più grave — anche da parte di importanti complessi italiani.

Il fenomeno costituisce, oltretutto, un elemento di discriminazione, perchè mette in difficoltà le aziende che hanno minori strutture e quindi non sono in grado di seguire l'esempio delle industrie più importanti.

D'altro lato, lo spostarsi della ricerca all'estero comporta un indubbio impoverimento culturale all'interno del nostro Paese, in quanto toglie ai ricercatori italiani, sia nel settore farmaceutico che in quello clinico, la possibilità di sperimentare farmaci veramente nuovi.

Ne è conseguito che un minor numero di domande sono via via pervenute ai nostri organi e la limitata casistica ha inciso in modo benefico sui tempi di attesa e istruttoria, abbreviandoli. A ciò si è aggiunta una « diversa mentalità » della pubblica amministrazione, che ha interpretato meno restrittivamente le norme vigenti.

A fronte del quadro descritto, resta l'esigenza di promuovere, al più presto, creandone i favorevoli presupposti legislativi, un movimento di riflusso della tendenza a far emigrare le attività di ricerca e di fornire agli organi competenti inequivoci riferimenti normativi che, al di là di estemporanei canoni ermeneutici, valgono a fissare le linee di condotta obbligate sussidiate dalle necessarie strutture.

D'altro canto la legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del servizio sanitario nazionale, stabilisce all'articolo 29 che, con legge dello Stato, devono essere date norme « per l'individuazione dei presidi autorizzati e per la definizione delle modalità della sperimentazione clinica precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio ».

LEGISLATURA VIII — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

Si deve, pertanto, ritenere che tale norma programmatica abbia superata la precedente normativa che, invece, riposa quasi integralmente, per quanto concerne tale aspetto, su disposizioni di carattere regolamentare (citati decreti del 28 luglio e 15 agosto 1977).

Dalle considerazioni che precedono è scaturito il disegno di legge, che sottoponiamo all'esame e all'approvazione degli onorevoli senatori ed i cui punti salienti sono così riassumibili:

a) restrizione al minimo indispensabile dei prodotti che possono essere dichiarati di nuova istituzione;

b) introduzione dei limiti di tempo per gli adempimenti che la pubblica amministrazione deve compiere per autorizzare le sperimentazioni cliniche;

c) introduzione del concetto « silenzio-consenso »;

d) indicazione dei luoghi in cui effettuare la sperimentazione clinica e definizione precisa dei compiti e dei doveri delle commissioni che, a livello ospedaliero e/o USL, dovranno verificare le condizioni di fattibilità delle sperimentazioni cliniche, in relazione alle attrezzature di quel determinato presidio;

e) necessità di tutelare, comunque, il paziente, individuando come uno degli strumenti di tutela quello del consenso informato da parte del soggetto sul quale si intenda sperimentare un farmaco nuovo.

In particolare gli articoli di cui si compone il disegno di legge prevedono:

articolo 1: la definizione della sperimentazione clinica;

articolo 2: la distinzione della sperimentazione clinica in pilota ed allargata;

articolo 3: la definizione di farmaco di nuova istituzione;

articolo 4: l'autorizzazione della sperimentazione clinica pilota;

articolo 5: l'istituzione e la composizione della commissione permanente dei farmaci di nuova istituzione;

articolo 6: l'autorizzazione alla sperimentazione clinica allargata;

articoli 7 e 8: in cosa consiste l'accertamento della composizione e della sicurezza di un farmaco;

articolo 9: quali siano i presidi sanitari idonei per l'attuazione delle sperimentazioni cliniche;

articoli 10 e 11: l'istituzione e la composizione della commissione dell'unità sanitaria locale, avente il compito di autorizzare lo svolgimento pratico delle sperimentazioni;

articoli 12 e 13: le procedure per ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione clinica;

articolo 14: la sperimentazione terapeutica.

A distanza di circa quattro anni dall'entrata in vigore dei decreti ministeriali sopra richiamati e nella considerazione che con l'istituzione del servizio sanitario nazionale è stata profondamente modificata la realtà sanitaria del Paese, specie per quanto attiene agli aspetti organizzativi e strutturali, appare non solo necessario ma altresì urgente adottare una nuova normativa capace di soddisfare le esigenze di vario tipo.

DISEGNO DI LEGGE**Art. 1.**

*(Definizione della
sperimentazione clinica)*

Ai fini della presente legge si intende per sperimentazione clinica l'insieme degli studi di farmacologia clinica umana e di valutazione degli effetti terapeutici sull'uomo dei prodotti farmaceutici, ai fini della loro registrazione. Essa si riferisce:

a) ai prodotti farmaceutici di nuova istituzione, quali sono definiti dall'articolo 3 della presente legge;

b) ai prodotti farmaceutici non di nuova istituzione.

Art. 2.

*(Sperimentazione clinica pilota
e allargata)*

La sperimentazione clinica si divide in:

a) sperimentazione clinica pilota, che viene effettuata su un numero limitato di pazienti, di regola non superiore a venti, in relazione al tipo di farmaco e di patologia a cui esso è rivolto, allo scopo di accertare la possibilità di attività terapeutica nelle affezioni per le quali si presume esistano indicazioni di utilizzo del farmaco in esame;

b) sperimentazione clinica allargata, che consiste nelle prove condotte su una più larga casistica, eventualmente in disegno policentrico.

Art. 3.

*(Prodotto farmaceutico
di nuova istituzione)*

Ai fini della presente legge e della legge 27 agosto 1973, n. 519, per prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un

medicamento mai usato nell'uomo a scopo profilattico, terapeutico, diagnostico, ovvero per ripristinare o modificare funzioni organiche.

Per medicinale mai usato nell'uomo si intende un medicinale riguardo alla cui precedente utilizzazione clinica non esiste documentazione, come pubblicazioni in riviste scientifiche e atti relativi a sperimentazioni autorizzate in Paesi esteri o ad autorizzazioni all'immissione in commercio nei Paesi dell'OCSE.

Sono altresì considerati prodotti farmaceutici di nuova istituzione gli eccipienti mai usati nell'uomo.

Art. 4.

(Autorizzazione per la sperimentazione clinica pilota)

Nel caso di prodotti farmaceutici di nuova istituzione, definiti tali in base al precedente articolo 3, la ditta interessata alla sperimentazione clinica pilota è tenuta a presentare richiesta, corredata dei dati necessari, al Ministero della sanità, che trasmette entro trenta giorni dalla data di ricevimento la documentazione all'Istituto superiore di sanità.

L'Istituto superiore di sanità, esaminata la documentazione trasmessagli, procede all'accertamento della sicurezza del medicinale in conformità del criterio indicato al successivo articolo 8 ed esprime, quindi, motivato parere, circa l'effettuazione o meno della sperimentazione clinica pilota, entro e non oltre trenta giorni dalla data di ricezione del fascicolo.

Il Ministero della sanità, cui l'Istituto superiore di sanità deve inviare il proprio parere il giorno successivo alla relativa adozione, può concedere l'autorizzazione alla sperimentazione, notificando il provvedimento all'azienda entro quindici giorni dalla data di ricevimento del parere suddetto.

Avverso il motivato provvedimento di diniego, la ditta proponente ha facoltà di presentare al Ministero della sanità proprie controdeduzioni che saranno esaminate dal-

la commissione, di cui al successivo articolo 5, nel corso di riunione da tenersi entro e non oltre trenta giorni dalla data di presentazione di dette controdeduzioni. La commissione, acquisiti e valutati i nuovi elementi, provvede a formulare il parere definitivo, ovvero a richiedere ulteriori prove.

La mancata risposta alla ditta interessata entro il termine di novanta giorni dalla data di presentazione della richiesta di cui al primo comma, assume valore di assenso.

Art. 5.

*(Commissione per l'accertamento
dei requisiti dei medicinali
di nuova istituzione)*

Per l'espletamento degli accertamenti da effettuare prima della sperimentazione clinica pilota, è istituita, presso l'Istituto superiore di sanità, la commissione per l'accertamento dei requisiti dei medicinali di nuova istituzione.

Tale commissione, nominata dal Ministro della sanità, è composta dal direttore dell'Istituto superiore di sanità, che ne è il presidente; dal direttore generale del Servizio farmaceutico del Ministero della sanità, nonchè dai seguenti direttori dei laboratori dell'Istituto superiore di sanità: direttore del laboratorio di chimica dei medicinali, direttore del laboratorio di malattie batteriche e virali, direttore del laboratorio di farmacologia e direttore del laboratorio di biologia cellulare e immunologia, nonchè da dieci esperti esterni in chimica farmaceutica, farmacologia, farmacologia clinica e chimica nominati dal Ministro della sanità, e da due esperti appartenenti alla carriera direttiva della Direzione generale del servizio farmaceutico del Ministero della sanità.

Il mandato degli esperti è biennale e può essere rinnovato.

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

La commissione:

a) esamina le richieste di accertamento trasmesse dal Ministero della sanità ed

esprime il parere di cui al precedente articolo 4;

b) formula proposte per la designazione di altri esperti esterni, che ritiene necessario siano interpellati al fine dello svolgimento degli accertamenti;

c) esamina le controdeduzioni presentate dalle ditte avverso l'avviso contrario alla sperimentazione clinica pilota e formula il parere definitivo, come indicato nell'articolo 4.

Art. 6.

*(Autorizzazione alla
sperimentazione clinica allargata)*

L'autorizzazione alla sperimentazione clinica allargata relativa ai prodotti farmaceutici di nuova istituzione, definiti tali in base al precedente articolo 3, è rilasciata dal Ministro della sanità, sentita la commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici dei medicinali, istituita nell'ambito del Ministero della sanità, la quale è tenuta ad esprimere il proprio parere entro e non oltre trenta giorni da quello del ricevimento della documentazione concernente la sperimentazione clinica pilota.

Per i prodotti farmaceutici non di nuova istituzione, nonchè nel caso di nuove associazioni di medicinali già registrati, oppure di dosi o vie diverse di somministrazione, o di nuove indicazioni di medicinali già registrati, l'autorizzazione alla sperimentazione clinica è concessa dal Ministro della sanità, previa domanda, corredata dalla documentazione probatoria, da parte della ditta farmaceutica e sentita la Commissione di cui al primo comma, che dovrà esprimere il proprio parere entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda.

Il provvedimento di autorizzazione o il provvedimento di diniego sono comunicati a cura del Ministero della sanità al richiedente l'autorizzazione entro sessanta giorni da quello del ricevimento della documentazione concernente la sperimentazione clinica pilota, nel caso di prodotti farmaceutici di nuova istituzione o della domanda di auto-

rizzazione alla sperimentazione clinica, in tutti gli altri casi.

Nel provvedimento di diniego dell'autorizzazione devono essere indicati i mezzi di tutela previsti dalle leggi vigenti e i relativi termini di esperimento.

Art. 7.

*(Accertamento della composizione
di un medicinale)*

Per l'accertamento della composizione di un medicinale s'intende la verifica quantitativa e qualitativa del o dei principi attivi e, ove rilevante, degli eccipienti o coadiuvanti. I metodi di analisi proposti dal richiedente devono risultare sperimentalmente idonei a tale verifica.

Art. 8.

*(Accertamento della sicurezza
di un medicinale)*

Per l'accertamento della composizione di un prodotto farmaceutico si intende la valutazione del rischio prevedibile connesso con l'uso del medicinale, tenuto conto anche dei possibili benefici derivanti dall'uso stesso.

Art. 9.

*(Presidi idonei per l'effettuazione delle
sperimentazioni cliniche)*

Le sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui ai precedenti articoli 1 e 2, sono eseguibili presso gli ospedali, nonché presso gli istituti clinici universitari e gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, convenzionati ai sensi degli articoli 39 e 40 della legge 23 dicembre 1978, n. 833.

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

Art. 10.

(Commissione dell'unità sanitaria locale)

Presso ciascuna unità sanitaria locale, che disponga direttamente o per mezzo di convenzione dei presìdi indicati all'articolo 9, è istituita una commissione con il compito di autorizzare lo svolgimento delle sperimentazioni, sulla base del protocollo sperimentale e dei criteri del successivo articolo 12 per quanto riguarda la fattibilità della sperimentazione clinica relativamente alle strutture ed ai mezzi disponibili.

La commissione, sentito il consiglio dei sanitari, emette il provvedimento di autorizzazione o di diniego della stessa entro trenta giorni dal ricevimento della domanda. Il provvedimento di diniego deve essere motivato e può essere impugnato dalla ditta richiedente presso il comitato di gestione dell'unità sanitaria locale che decide in via definitiva entro il trentesimo giorno successivo alla data dell'impugnativa.

Art. 11.

(Composizione della commissione dell'unità sanitaria locale per la sperimentazione clinica)

La commissione di cui all'articolo 10 è nominata dal presidente del comitato di gestione dell'unità sanitaria locale e dura in carica due anni. Essa è composta da cinque membri permanenti.

I membri permanenti sono:

un componente del comitato di gestione dell'unità sanitaria locale che assume la funzione di presidente;

un medico internista in un ospedale dell'unità sanitaria locale;

un docente universitario in materia clinica o un primario clinico in un ospedale dell'unità sanitaria locale;

un direttore di farmacia ospedaliera operante nell'ambito territoriale dell'unità sanitaria locale;

un medico legale o un medico funzionario dell'unità sanitaria locale.

La commissione è altresì integrata da un rappresentante dell'istituto clinico universitario e/o dell'istituto di ricovero e cura a carattere scientifico per tutte le unità sanitarie locali nel cui ambito territoriale esistono presidi predetti convenzionati.

I membri della commissione non devono avere nessun rapporto di lavoro, di consulenza o di interessi con imprese o istituti produttori o interessati al commercio di prodotti farmaceutici, biologici, chimici, dietetici e di attrezzature e presidi medico-chirurgici, pena la decadenza del membro interessato e l'annullamento della decisione adottata dalla commissione.

La commissione ha sede presso l'unità sanitaria locale. Un funzionario amministrativo di quest'ultima svolge le funzioni di segretario.

Art. 12.

*(Procedura per ottenere
l'autorizzazione alla sperimentazione clinica)*

Ogni medico o gruppo di medici, che intende operare una sperimentazione sui pazienti dell'ospedale o degli istituti indicati al precedente articolo 9, è tenuto a darne preventivo avviso alla commissione di cui agli articoli 10 e 11, precisando il tipo di esperimento, i modi di effettuazione, le apparecchiature disponibili che si intendono utilizzare, lo scopo della ricerca, nonché le modalità di acquisizione del consenso informato dei pazienti stessi.

La commissione, entro quindici giorni dalla ricezione dell'avviso suddetto, può richiedere ulteriori notizie oppure negare, con un provvedimento motivato, l'autorizzazione alla sperimentazione. Trascorso inutilmente tale termine, l'autorizzazione allo svolgimento della sperimentazione si intende concessa.

Art. 13.

*(Procedure per la sperimentazione clinica
autorizzata dal Ministero della sanità)*

Per la sperimentazione, pilota o allargata, di medicinali di nuova istituzione, gli speri-

mentatori sono tenuti a dare semplice comunicazione alla commissione di cui agli articoli 10 e 11, qualora la richiesta di sperimentazione avanzata dalla ditta interessata sia stata definita positivamente dall'Istituto superiore di sanità o dal Ministero della sanità, ai sensi dei precedenti articoli 4, 5 e 6.

Art. 14.

(Sperimentazione terapeutica)

La sperimentazione terapeutica viene effettuata con medicinali le cui caratteristiche sono già note e al fine di estendere le conoscenze e le ulteriori applicazioni cliniche.

Nel caso della sperimentazione terapeutica, in particolare di quella con medicinali nella quale sia evidente l'utilità diretta dei pazienti, è sufficiente dare comunicazione alla commissione dell'unità sanitaria locale fatta eccezione per le procedure diagnostiche, fisiopatologiche e chirurgiche ad alto rischio che rivestano carattere spiccatamente sperimentale ed in cui il vantaggio immediato del paziente non sia chiaramente evidente.