

SENATO DELLA REPUBBLICA

————— XIV LEGISLATURA —————

N. 8

(n. 952/XIII)

ATTO DEL GOVERNO

SOTTOPOSTO A PARERE PARLAMENTARE

Schema di regolamento per la semplificazione delle
procedure per la verifica ed il controllo di nuovi sistemi
e protocolli terapeutici sperimentali

(Parere ai sensi dell'articolo 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n. 59)

(Trasmesso alla Presidenza del Senato il 23 maggio 2001)



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

NUCLEO PER LA SEMPLIFICAZIONE
DELLE NORME E DELLE PROCEDURE

**RELAZIONE SULLO SCHEMA DI REGOLAMENTO CONCERNENTE LA
SEMPLIFICAZIONE DELLE PROCEDURE PER LA VERIFICA ED IL CONTROLLO DI
NUOVI SISTEMI PROTOCOLLI TERAPEUTICI SPERIMENTALI
(SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I)**

Premessa

Lo sviluppo di un nuovo farmaco prevede una serie di studi in successione che sono stati suddivisi dalla comunità scientifica internazionale in tre grandi gruppi:

- a) Sperimentazione preclinica;
- b) Sperimentazione clinica pre-registrativa, che prevede in successione:
 - studi clinici di fase I;
 - studi clinici di fase II;
 - studi clinici di fase III;
- c) Sperimentazione clinica post-registrazione (studi clinici di fase IV) e farmacovigilanza.

Fra le valutazioni tecnico-scientifiche che precedono l'avvio degli studi clinici, la maggiore attenzione è rivolta alla tollerabilità del nuovo composto sull'uomo, allo scopo di garantire la sicurezza dei soggetti da arruolare nello studio. Per gli studi di fase II, III o IV, i dati sono deducibili dagli studi clinici precedenti, che, ovviamente, non sono disponibili per gli studi di fase I.

Questi ultimi rappresentano la prima somministrazione del nuovo farmaco sull'uomo ed hanno una notevole rilevanza sul piano scientifico. Infatti, i loro risultati consentono la verifica sia dell'ipotesi terapeutica formulata che, più in generale, delle strategie precliniche di selezione di nuovi farmaci e della corretta interpretazione dei loro risultati.

L'obiettivo principale della sperimentazione clinica di fase I è la prima definizione dei limiti di tollerabilità/tossicità del nuovo farmaco e del suo destino nell'organismo umano. Queste informazioni sono indispensabili sia per identificare gli effetti tossici da sovradosaggio sull'uomo che per programmare gli studi clinici successivi, in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare. Essi consentono anche l'acquisizione di dati preliminari di attività farmacologica e, in alcuni casi, di efficacia sull'uomo. I protocolli prevedono l'arruolamento di un numero ridotto di soggetti (massimo 80-100), studiati in modo molto accurato ed approfondito. I limiti di sicurezza d'uso del nuovo farmaco per questi studi sono estrapolati dai dati degli studi di tossicità sugli animali, e variano in funzione della categoria terapeutica di appartenenza del composto; infatti, ad esempio, l'accettabilità dei rischi è maggiore per i farmaci antitumorali (che presentano una tossicità intrinseca) rispetto a quelli antinfluenzali.

Per questi motivi, non è quasi mai possibile definire un protocollo unico *ab initio* per gli studi clinici di fase I. Infatti, è previsto l'arruolamento di coorti in successione a partire da una dose iniziale, prevedibilmente priva di effetti tossici e somministrata per un periodo limitato, successivamente aumentata fino ad individuare le dosi massime erogabili ed i tempi massimi di trattamento. Sono anche possibili variazioni della formulazione per una ottimizzazione dell'assorbimento del composto nell'uomo.

Procedure in vigore per la formulazione del parere sulla sicurezza dei nuovi farmaci da sperimentare

I prodotti oggetto della richiesta di sperimentazione clinica in Italia possono essere classificati in due categorie:

1. prodotti mai studiati sull'uomo, da considerare "non noti" per ciò che concerne i limiti di sicurezza d'impiego sull'uomo, che sono stati definiti: prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
2. prodotti che sono stati oggetto di studi clinici in Paesi esteri, per i quali, quindi, sono disponibili informazioni sulla tollerabilità sull'uomo.

I prodotti farmaceutici di nuova istituzione (primo caso) debbono essere sottoposti all'accertamento della composizione e della innocuità da parte dell'Istituto superiore di sanità, come previsto dall'articolo 1, comma 1, lettera c) del decreto del presidente della repubblica 21 settembre 1994, n. 754. (La medesima disposizione normativa era contenuta all'articolo 1, lettera l) della legge 7 agosto 1973, n. 519, successivamente abrogata dall'articolo 5 del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267.) con le modalità disciplinate dal Decreto del 28 luglio 1977 (Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di prima istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo), rettificato con successivo decreto 25 agosto 1977. Tale decreto ha istituito presso l'istituto la commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. Quest'ultima è formata oltre che dal direttore dell'Istituto e dal direttore e da due funzionari del competente dipartimento del Ministro della sanità, nonché dai rappresentanti di 8 laboratori dell'Istituto, identificati con il decreto del 28 luglio 1977 (rettificato con successivo decreto del 9 maggio 1986)

Le procedure previste per l'acquisizione del parere sono disciplinate dal decreto ministeriale del 28 luglio 1977 (Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici prima della sperimentazione clinica sull'uomo) e dalla circolare n. 8 del 10 luglio 1997. La domanda è presentata al Ministero della sanità, mentre copia della stessa, unitamente alla documentazione viene inviata direttamente all'Istituto superiore di sanità. Quest'ultimo, tuttavia, può avviare l'istruttoria solamente dopo aver ricevuto comunicazione da parte del Ministero dell'acquisizione della domanda e della quietanza di versamento della tariffa prevista dal decreto ministeriale del 6 marzo 1992, e successive modifiche (ultima in ordine di tempo: decreto ministeriale del 1 giugno 1998, Gazzetta ufficiale, n. 163 del 15 luglio 1998), sul conto corrente postale n. 871012, intestato alla Tesoreria Provinciale dello Stato, sezione di Roma. Successivamente, la commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione provvede all'assegnazione della pratica ai laboratori di competenza. Il decreto ministeriale n.331, del 9 maggio 1995 (Regolamento di attuazione degli articoli 2 e 4 della legge 7 agosto 1990, n. 241, riguardanti i termini di completamento ed i responsabili dei procedimenti imputati alla competenza degli organi dell'amministrazione dell'Istituto superiore di sanità) prevede il completamento dell'istruttoria da parte dei laboratori entro 60 giorni. Il parere emesso dalla commissione dell'Istituto è inviato al Ministro della sanità per il seguito di competenza. Il Ministero, in assenza del Comitato etico nazionale previsto dai decreti ministeriali 18 marzo 1998 (Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici e Modalità per

l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche) sottopone il parere alla Commissione Unica del Farmaco (previo esame della sottocommissione CUF "Sperimentazioni cliniche") prima di inviare le proprie determinazioni al richiedente.

Qualora, invece, il prodotto sia già noto (secondo caso) la documentazione prodotta deve essere sottoposta ad una sorta di "giudizio di delibazione", per verificare se i risultati degli studi eseguiti negli altri Paesi siano sufficienti a definirne la qualità e la sicurezza dell'impiego nell'uomo, in funzione delle condizioni previste per la sperimentazione clinica. Se l'esito è positivo, la sperimentazione potrà essere avviata senza gli accertamenti dell'Istituto. Tale prassi, consolidatasi nel tempo, trova riferimento nel citato decreto 28 luglio 1977 ed è richiamata dall'amministrazione con propria circolare n. 8, del 10 luglio 1997. Il Decreto ministeriale 27 aprile n. 1992, parzialmente abrogato e sostituito dai decreti ministeriali 18 marzo e 15 settembre 1998, prescrive che il giudizio di delibazione, insindacabile, ed il protocollo sperimentale vengano sottoposti al Comitato etico locale dove opera il ricercatore principale della sperimentazione e, in particolari casi, al Comitato etico nazionale del Ministero della sanità.

I contenuti dei due DDMM del 1977, assai avanzati al tempo della loro emanazione, risultano ormai obsoleti. Essi, infatti, consentono di avviare uno studio assai limitato, e comunque, insufficiente per raggiungere gli obiettivi previsti nella sperimentazione clinica di fase I; inoltre, la documentazione tecnica da presentare a corredo della domanda è ormai superata.

Obiettivi della normativa proposta

Il maggiore problema che si presenta nel regolamentare materie con alto contenuto scientifico, è di trovare un giusto equilibrio fra le esigenze della ricerca (che prevede un processo di revisione continua delle proprie scoperte) e quelle della legislazione volta a stabilire procedure che entro termini certi formulino determinazioni definitive e vincolanti. In questo caso specifico, il punto di corretto equilibrio si raggiunge con l'emanazione di procedure semplici ed allo stesso tempo sufficientemente flessibili da consentire l'aggiornamento tempestivo degli aspetti tecnici, in accordo con gli indirizzi della comunità scientifica internazionale.

Lo schema regolamentare proposto sostituisce i due decreti ministeriali del 1977, ai fini della semplificazione delle procedure e dell'aggiornamento degli allegati tecnici da inviare a corredo della domanda.

Esso riguarda, esclusivamente, l'attività svolta dall'Istituto superiore di sanità nella formulazione del parere richiesto ai sensi del DPR n. 754 del 1994, articolo 1, lettera c).

I punti di più rilevante ed utile semplificazione riguardano:

- 1) l'eliminazione del passaggio attraverso il Ministero della sanità, poiché le competenze in questo settore sono state demandate ai Comitati etici locali con i decreti ministeriali del 18 marzo 1998;
- 2) l'affidamento al direttore dell'Istituto superiore di sanità della competenza a nominare, con propri decreti, la Commissione interna preposta alla formulazione del parere e ad aggiornare tempestivamente la documentazione da allegare a corredo della domanda;
- 3) la predisposizione di una serie di garanzie per i richiedenti ed una corsia preferenziale per determinati prodotti di particolare valenza terapeutica.

Il risultato previsto dall'istruttoria tecnica è la formulazione di un parere sulle misure da predisporre a garanzia dei soggetti arruolati, che dovranno essere tenute in stretta considerazione

all'atto della preparazione dei protocolli clinici da sottoporre al Comitato etico locale, prima dell'avvio della sperimentazione. In altre parole, il parere fornirà una cornice all'interno della quale sarà possibile disegnare i protocolli in condizioni di sicurezza.

Un'altra operazione importante è costituita dall'aggiornamento della vigente normativa per quanto concerne i criteri cui attenersi nella sperimentazione. Infatti, già nel 1993 (Reg. CEE n. 2309/93 inerente le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario ed istitutiva dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali) il Consiglio delle comunità europee aveva affermato che "nell'interesse della sanità pubblica le decisioni di autorizzazione di tali medicinali devono basarsi su oggettivi criteri scientifici di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale in questione". Successivamente l'Unione europea ha deciso di adottare le linee guida di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali dell'EMEA, Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (adottate dall'agenzia in esito alla seduta plenaria del Comitato permanente per i medicinali per uso umano del 17 luglio 1996). In tali linee guida sono specificati i due nuovi e fondamentali criteri per la sperimentazione della qualità e della sicurezza. Il criterio della sicurezza per i soggetti dello studio e la responsabilità dello sponsor sperimentatore per la sicurezza del prodotto in sperimentazione (si vedano i punti 2.3 e 5.16.1 delle GCP), ed il criterio della qualità del prodotto (si veda il punto 5.13 delle GCP). Tali linee guida sono state recepite con decreto ministeriale 15 luglio 1997, il quale ha così sostituito l'allegato 2 del precedente decreto ministeriale 27 aprile 1992, contenente le Good Clinical Practice di cui alla "Parte 4" dell'allegato della direttiva 91/507/CEE.

Aspetti specifici del regolamento proposto

I primi tre articoli stabiliscono una serie di definizioni. L'introduzione dei termini di qualità e sicurezza d'uso dei farmaci, è un'esigenza dettata dalla necessità di uniformare la terminologia della normativa nazionale, attualmente in vigore, a quella comunitaria per ciò che concerne gli studi di chimica e tossicologia sui farmaci (articolo 1). Ciò rende più facile gli accostamenti ed i richiami alle norme comunitarie. Successivamente, sono definiti gli obiettivi della sperimentazione clinica di fase I, i casi in cui è possibile effettuare questi studi sul malato, e non sul soggetto sano, e la finalità della richiesta di parere all'Istituto superiore di sanità (articolo 2). Infine, vengono definiti quali prodotti devono essere sottoposti alle verifiche previste in questo decreto (articolo 3).

L'articolo 4 indica le modalità di presentazione della domanda (all'Istituto superiore di sanità e per conoscenza al Ministero della sanità), le tipologie di documentazione da allegare (da inviare solamente all'Istituto superiore di sanità) (commi 1 e 3), obbliga l'Istituto a comunicare ai richiedenti la data di avvio dell'istruttoria (comma 4), per calcolare i termini del suo completamento, ed infine demanda al direttore dell'Istituto l'emanazione con un decreto sulla documentazione da presentare (comma 2). Quest'ultimo comma consente di aggiornare tempestivamente le modalità di esecuzione degli studi da presentare, secondo le indicazioni e le linee guida della comunità scientifica internazionale e dagli organismi comunitari, che a causa del rapido evolvere delle conoscenze scientifiche debbono essere costantemente modificati ed aggiornati.

I successivi tre articoli riguardano le modalità previste per gli accertamenti istruttori dell'Istituto. L'articolo 5 indica le modalità di espletamento dell'istruttoria (commi 1 e 2) ed un termine adeguato per completare il processo scientifico di valutazione, (comma 4). Il direttore può delegare le assegnazioni per competenza della documentazione (comma 2). Il parere, indicando i limiti di sicurezza d'uso del nuovo farmaco sull'uomo, definisce una cornice all'interno della quale possono essere disegnati i protocolli clinici (comma 3). Sono inoltre previsti: l'interruzione

dell'istruttoria nei casi di regolarizzazione della domanda o della documentazione, o di un incontro fra esperti dell'Istituto e dei richiedenti (comma 5) ed il decadimento della domanda qualora i richiedenti non rispondono entro un anno ad eventuali quesiti posti dall'Istituto (comma 6). Poiché nel corso della sperimentazione clinica di fase I, potrebbe essere necessario modificare le condizioni stabilite nel parere dell'Istituto, nell'articolo 6 sono identificate due condizioni (comma 1), approvabili con la procedura del silenzio assenso in un termine di 30 giorni (comma 2).

Nell'articolo 7 è prevista l'Istituzione di una commissione interna nominata da direttore dell'Istituto ed incaricata di formulare il parere finale (comma 1). Quest'ultimo è formato dall'insieme di più rapporti tecnico-scientifici su differenti discipline (chimica farmaceutica, tossicologia generale, mutagenesi, biologia molecolare, immunologia, farmacologia speciale, farmacologia clinica, etc), che debbono essere integrati, e ciò richiede un momento di valutazione collegiale. La maggior parte delle competenze richieste sono attualmente presenti nell'Istituto, ma non si può escludere a priori la necessità di acquisirne altre con il coinvolgimento di esperti esterni. I componenti della commissione sono stati ridotti da 16 a 11. Restano i direttori dell'Istituto e del competente dipartimento del Ministero della sanità, mentre gli esperti dell'Istituto sono ridotti a 9. Nell'attuale commissione questi ultimi sono rappresentanti di 8 laboratori, fra i quali tre rispettivamente dai laboratori di Farmacologia e di Chimica del Farmaco. La necessità di aggiornare tempestivamente le competenze della commissione, e l'eventuale spostamento di alcuni esperti da un laboratorio ad un altro, rende preferibile lasciare al direttore la scelta degli esperti (comma 2). Sia il direttore dell'Istituto, che è il presidente della commissione, che il direttore del competente dipartimento del Ministero della sanità, possono delegare un sostituto (rispettivamente, commi 3 e 2). Per gli esperti esterni chiamati a partecipare alla seduta della commissione, è previsto un gettone di presenza e, se necessario, il trattamento di missione, a carico dell'Istituto. Per il tipo di lavoro da svolgere, l'ammontare del gettone di presenza è equiparato a quello dei componenti esterni del Comitato scientifico dell'Istituto superiore di sanità (comma 4). E' sembrato infine opportuno stabilire che la commissione si riunisca almeno una volta al mese (comma 3), che la seduta sia valida con la presenza di almeno 6 componenti e deliberi a maggioranza dei presenti (comma 5). E' importante, infine, che la commissione valuti e decida in tempi rapidi e certi eventuali istanze di riesame del parere (comma 6).

Al riguardo, giova precisare che l'ipotesi di istituire una commissione formata da esperti esterni all'Istituto, non appare percorribile in quanto sembra meno ragionevole che il direttore del massimo organo tecnico scientifico del Servizio Sanitario Nazionale si avvalga, per formulare i suoi pareri tecnici, di esperti esterni, allorché sono presenti esperti già all'interno dell'Istituto. In secondo luogo, si andrebbe incontro a nuove spese di missione e relativi gettoni di presenza, nonché ad oneri relativi alla istituzione di una segreteria tecnica ed amministrativa, deputata all'organizzazione delle sedute, cosa non consentita in sede di regolamento di semplificazione, ex articolo 20 della legge n. 59 del 1997. Il coinvolgimento di esperti esterni è già previsto nel decreto ministeriale d 28 luglio 1977, ma, allorché richiesti, è importante una loro partecipazione alle sedute della commissione per la formulazione del parere finale.

L'articolo 8 identifica, poi, una serie di prodotti innovativi: ipotizzati per il trattamento di malattie gravi (ad esempio, cancro, AIDS, comma 1, lettera a) e rare (comma 1 lettera b) si vedano le recenti direttive europee per incentivare lo studio di queste malattie), o che potrebbero migliorare la prognosi di determinate malattie (comma 2, lettera c) o preparati con tecniche innovative (comma 1, lettera d); per ragioni etiche o di incentivazione industriale, questi tipi di prodotti meritano particolari facilitazioni, quali una riduzione dei termini procedurali (comma 2). Ovviamente, la richiesta di usufruire di una procedura accelerata deve essere accettata dall'Istituto in tempi assai contenuti (comma 3). E', poi, auspicabile che in fase di definizione degli allegati tecnici, nel decreto

di cui all'articolo 4, comma 2, possa essere prevista anche una esemplificazione della documentazione da presentare.

Infine, per consentire una verifica scientifica dei contenuti dei pareri formulati dagli esperti dell'Istituto superiore di sanità, si ritiene necessaria l'acquisizione, per conoscenza, dei risultati della sperimentazione di fase I al termine della stessa (articolo 9).

Conclusioni

Le procedure di valutazione tecnico-scientifica sulla sicurezza dei farmaci da sottoporre agli studi clinici di fase II e III, stabilite con i decreti ministeriali del 18 marzo 1998, hanno consentito un forte rilancio della sperimentazione clinica in Italia. L'adozione del presente provvedimento consente di completare il quadro normativo di riferimento per l'avvio della sperimentazione semplificando l'avvio degli studi di fase I.

La limitazione degli studi consentiti dall'attuale disciplina dettata dai DDMM del 1977, la complessa procedura e la mancanza di termini certi per il completamento dell'istruttoria sono le cause che spingono le case farmaceutiche, anche italiane, a svolgere la sperimentazione clinica di fase I in altri Paesi. Inoltre, si ritiene di dover sottolineare l'importanza che rivestono gli studi clinici, per le loro finalità e modalità di esecuzione, sulla formazione culturale del farmacologo clinico e, di riflesso, sul corretto uso dei farmaci da parte della classe medica.

RELAZIONE SULLA QUANTIFICAZIONE DEGLI ONERI FINANZIARI

Il decreto legislativo 20 ottobre 1999, n. 419, recante il riordinamento del sistema degli enti pubblici nazionali, a norma degli articoli 11 e 14 della legge 15 marzo 1997, n. 59, ha stabilito, all'articolo 9, comma 2, che l'Istituto superiore di sanità ha autonomia contabile.

Il 19/01/2001 il Consiglio dei Ministri ha approvato, in via definitiva, lo schema di regolamento di organizzazione dell'Istituto superiore di sanità, il quale detta la nuova disciplina organizzativa dell'Istituto anche sotto tale profilo.

In considerazione di quanto esposto il presente provvedimento non comporta oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello stato, ed all'attuazione delle sue disposizioni si provvede con gli ordinari stanziamenti di bilancio dell'Istituto.

RELAZIONE TECNICO NORMATIVA

ASPETTI TECNICO NORMATIVI IN SENSO STRETTO

Il presente provvedimento interviene nella normativa di settore per innovare la disciplina riguardante l'avvio della sperimentazione clinica di fase I. Infatti le vigenti disposizioni non risultano più adeguate agli attuali indirizzi della comunità scientifica né ai criteri di accertamento della qualità, efficacia e sicurezza affermati in sede comunitaria. Ne è derivato, pertanto, un progressivo allontanamento delle case farmaceutiche, le quali, negli anni più recenti, hanno preferito svolgere all'estero tali sperimentazioni.

Il regolamento per la semplificazione delle procedure per la verifica ed il controllo della sperimentazione clinica di fase I realizza un procedimento più snello di quello attuale ed è caratterizzato da termini più brevi. Inoltre, demandando ad un successivo decreto del Direttore dell'Istituto superiore di sanità la individuazione della documentazione idonea, da allegarsi alla

domanda per l'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto, consente futuri tempestivi adeguamenti alle mutate esigenze scientifiche.

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO AMMINISTRATIVO

La regolazione che si propone interviene a semplificare l'attività dell'Istituto superiore di sanità inerente all'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di prima istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo, di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c) del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. Pertanto viene ridisegnato il procedimento attualmente disciplinato dai regolamenti ministeriali del 1977, al fine di azionare più rapidamente le attività dell'Istituto, al quale saranno pertanto direttamente inviate le domande. I richiedenti invieranno al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza, copia della domanda priva degli allegati, con evidente effetto di deflazione per le attività del Dipartimento.

Infine si osserva che le case farmaceutiche, potendosi avvalere di una procedura snella, rapida e che consente un adeguamento periodico e tempestivo agli indirizzi della comunità scientifica internazionale, dovranno sopportare minori costi per avviare le sperimentazioni in questione.

ELEMENTI DI DRAFTING E LINGUAGGIO NORMATIVO

Non sono state introdotte nel testo nuove definizioni normative.

Il presente regolamento disciplina una materia precedentemente dettata da regolamenti ministeriali, pertanto non sono state effettuate abrogazioni di norme di legge. Tale materia riveste, però, una importanza strategica sia per quanto concerne le future possibilità di curare malattie nell'uomo, sia dal punto di vista dell'economia nazionale, per gli evidenti riflessi su di essa di uno spostamento degli investimenti all'estero. Si ritiene, quindi, che regolare l'avvio della sperimentazione clinica di fase I con fonte sovraordinata, rispetto al regolamento ministeriale, oltre ad operare materialmente la semplificazione del procedimento in questione, consenta di attribuire ad una materia così importante una disciplina di rango corrispondente.

Non vi è necessità di prevedere un testo unico in materia.

Non vi sono abrogazioni implicite.

SCHEDA ALLEGATA

Non vi sono linee prevalenti della giurisprudenza costituzionale, né giudizi di costituzionalità in corso.

Non vi sono progetti di legge vertenti su materia analoga all'esame del Parlamento.



*Presidenza
del Consiglio dei Ministri*

NUCLEO PER LA SEMPLIFICAZIONE
DELLE NORME E DELLE PROCEDURE

**SCHEMA DI REGOLAMENTO PER LA SEMPLIFICAZIONE DELLE
PROCEDURE PER LA VERIFICA E IL CONTROLLO DI NUOVI
SISTEMI E PROTOCOLLI TERAPEUTICI SPERIMENTALI**

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

VISTO l'articolo 87, comma quinto, della Costituzione;

VISTO l'articolo 20 della legge 15 marzo 1997, n. 59, allegato 1, n.111 e successive modificazioni;

VISTO l'articolo 4, comma 2, lettera a), del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.266;

VISTO l'articolo 1, comma 2, lettera a), del decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

VISTO l'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754;

VISTO l'articolo 17, comma 2, della legge 23 agosto 1988, n. 400;

VISTA la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del

UDITO il parere del Consiglio Superiore di Sanità, espresso dalla Sezione..... nella seduta del

UDITO il parere del Consiglio di Stato, espresso dalla Sezione consultiva per gli atti normativi nell'adunanza del.....

ACQUISITO il parere delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri adottata nella riunione del

SULLA PROPOSTA del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro per la funzione pubblica, di concerto con il Ministro della sanità;

EMANA

il seguente regolamento:

Articolo 1

(Ambito di applicazione)

1. Il presente regolamento disciplina le procedure per l'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo, di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c) del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. L'accertamento della composizione e dell'innocuità implicano, rispettivamente, la verifica della qualità e della sicurezza d'impiego del prodotto farmaceutico, quest'ultima valutata in rapporto all'efficacia dello stesso, secondo quanto previsto dagli articoli 3 e 4 del presente regolamento.

Articolo 2

(Sperimentazione clinica di fase I)

1. La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sistematici sull'uomo volontario sano al fine di stabilire gli effetti biochimici, farmacologici e clinici, studiare la farmacocinetica, il metabolismo e l'eliminazione, e identificare ogni reazione avversa di un prodotto farmaceutico.
2. Tali studi possono essere eseguiti sull'uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità o che presentano rischi non accettabili nei volontari.
3. Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di fase I per i prodotti farmaceutici di nuova istituzione così come definiti all'articolo 3, i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.

Articolo 3

(Definizione di prodotto farmaceutico di nuova istituzione)

1. Ai fini degli accertamenti di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994 n. 754 che precedono l'avvio degli studi clinici di fase I, per prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicinale come definito nell'articolo 1, commi 1 e 2, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, che rientri in una delle seguenti categorie:
 - a) non sia mai stato utilizzato nell'uomo;

- b) sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente secondo una motivata determinazione del Ministero della sanità o del Comitato etico locale, ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998.

Articolo 4

(Domanda relativa all'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto)

1. La domanda, redatta in carta da bollo, relativa agli accertamenti di cui all'articolo 3, comma 1, deve essere inviata all'Istituto superiore di sanità, corredata di:
 - a) documentazione e, eventualmente, materiali pertinenti all'accertamento della qualità;
 - b) documentazione preclinica pertinente all'accertamento dell'efficacia;
 - c) documentazione preclinica pertinente all'accertamento della sicurezza;
 - d) programma di sperimentazione clinica di fase I;
 - e) quietanza di versamento della tariffa, di cui al decreto ministeriale del 6 marzo 1992 e successive modifiche;
 - f) copia della comunicazione delle determinazioni del Comitato etico locale o del Ministero della sanità nei casi previsti dall'articolo 3, comma 1, lettera b).
2. Con decreto del direttore dell'Istituto superiore di sanità è individuata la documentazione di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d) da allegare alla domanda. Il decreto è pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

3. Copia della domanda, priva di allegati, deve essere trasmessa dal richiedente al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.
4. L'Istituto superiore di sanità comunica al richiedente, entro 5 giorni dal ricevimento della domanda, la data di avvenuta acquisizione della documentazione ed il numero di protocollo attribuito alla pratica.

Articolo 5

(Accertamenti istruttori)

1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui all'articolo 4, comma 1, richiedendo, ove necessario, supplementi di documentazione o colloqui con esperti designati del richiedente, formula un parere sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:
 - a) alla valutazione della qualità del prodotto, anche mediante verifiche su campioni ove necessario;
 - b) alla valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica.
2. Il direttore dell'Istituto superiore di sanità, o un suo delegato, provvede all'assegnazione della pratica ai vari esperti per competenza.
3. Il parere sull'ammissibilità deve indicare chiaramente i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione di fase I, specificando, ove ritenuto opportuno, anche il numero dei pazienti, la dose massima somministrabile e la durata massima del trattamento;

4. Il parere deve essere comunicato entro sessanta giorni al Ministero della sanità ed al richiedente.
5. Il termine di sessanta giorni è sospeso quando l'Istituto superiore di sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda, ad integrare la documentazione o a partecipare ad una audizione.
6. La domanda si intende revocata se il proponente non corrisponde alle richieste di cui al comma cinque entro il termine di un anno dalla data di ricevimento della relativa nota.

Articolo 6

(Modifiche dell'autorizzazione)

1. Qualora nel corso degli studi previsti dal piano clinico di fase I approvato, si ravvisi, sulla base dei risultati ottenuti, la necessità di aumentare la dose, a causa di un assorbimento inferiore a quello ipotizzato, ovvero di utilizzare una diversa forma farmaceutica, ferma restando la via di somministrazione, purché in entrambe le ipotesi siano mantenuti i limiti di sicurezza approvati, l'interessato presenta all'Istituto superiore di sanità domanda corredata della necessaria documentazione.
2. L'interessato può procedere alle modifiche richieste, informandone contestualmente il Ministero della sanità, qualora entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda e della documentazione, l'Istituto non comunica il proprio motivato parere.

Articolo 7

(Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione)

1. Per l'espletamento degli adempimenti di cui all'articolo 5 è istituita, presso l'Istituto superiore di sanità, la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I.
2. La Commissione, nominata dal direttore dell'Istituto superiore di sanità, è composta dallo stesso direttore dell'Istituto, dal direttore del dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità o suo delegato, nonché da 9 esperti nelle materie di cui all'art.4 comma 1, lettere a), b), c) e d), appartenenti alla carriera direttiva tecnica dell'Istituto superiore di sanità, il cui incarico è triennale e può essere rinnovato.
3. La Commissione è presieduta dal direttore dell'Istituto superiore di sanità o da un suo delegato e si riunisce, su convocazione del presidente, almeno una volta al mese.
4. La Commissione può avvalersi anche di esperti esterni all'Istituto ai quali spetta un gettone di presenza il cui ammontare è a carico dell'Istituto superiore di sanità ed è stabilito con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del Tesoro, del Bilancio e della Programmazione economica. Gli esperti, se estranei all'amministrazione dello Stato, sono equiparati, ai fini dell'eventuale trattamento di missione, ai dipendenti con qualifica di dirigente della prima fascia dell'amministrazione dello Stato.
5. Per la validità delle sedute è necessaria la presenza di almeno 6 componenti della Commissione, incluso il presidente o il suo delegato. La Commissione delibera a maggioranza dei presenti.

6. La Commissione valuta le istanze di riesame del parere formulato nella prima seduta successiva al ricevimento della domanda e porta a conoscenza dei richiedenti le proprie determinazioni entro il quinto giorno successivo alla seduta stessa.

Articolo 8

(Medicinali di particolare importanza e riduzione di termini procedurali)

1. Sono considerati medicinali di particolare importanza terapeutica quei prodotti farmaceutici che sono:
 - a) proposti per il trattamento di malattie a prognosi grave o infausta;
 - b) proposti per il trattamento di malattie rare;
 - c) che ipotizzano un sostanziale progresso nel trattamento di determinate malattie;
 - d) preparati con tecnologie innovative.
2. Ai fini dell'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto farmaceutico, i termini procedurali di cui agli articoli 5, comma 4 e 6, comma 2, sono ridotti rispettivamente a trenta giorni per la comunicazione dell'esito dell'istruttoria ed a 15 giorni per le modifiche dell'autorizzazione.
3. La richiesta di riconoscimento di appartenenza ad una delle categorie citate nel comma 1 deve essere prodotta contestualmente alla domanda di cui all'art. 4 e l'accettazione di detta richiesta è notificata all'interessato contestualmente alla comunicazione di cui all'art. 4, comma 4.

Articolo 9

(Rapporto sui risultati)

1. Nei sei mesi successivi al completamento degli studi autorizzati il richiedente trasmette, all'Istituto superiore di sanità e al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, un rapporto completo sui risultati.

Articolo 10

(Entrata in vigore)

1. Ai sensi dell'articolo 20, comma 4, della legge 15 marzo 1997, n. 59, e successive modificazioni, il presente regolamento entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana.

E' fatto obbligo, a chiunque spetti, di osservarlo e farlo osservare.



Ministero della Sanità

DIPARTIMENTO DELLA TUTELA DELLA SALUTE UMANA, DELLA SANITA PUBBLICA VETERINARIA E DEI
RAPPORTI INTERNAZIONALI

DIREZIONE GENERALE DELLA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E DELLA FARMACOVIGILANZA

COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

Riunione del 20/21 marzo 2001

Verbale n. 3

Verbale del 20 marzo 2001

Il giorno 20 marzo 2001, alle ore 10,55, in una sala del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità, si è riunita la Commissione Unica del Farmaco costituita per il biennio 1999-2000 con DM 19 marzo 1999 e successive modifiche.

Sono presenti i Componenti di cui al foglio firma (all. 1).

Presiede la riunione il Dr. Nello Martini, delegato dal Ministro (all. 2).

Su delega del direttore dell'Istituto Superiore di Sanità partecipa alla seduta il Dr. Carlo Pini (all. 3).

Assiste ai lavori il Vice Segretario Dr. Giuseppe Plutino, nonché di volta in volta i dirigenti competenti nelle materie oggetto di trattazione.

La Dr.ssa Emanuela De Iacobis, in servizio presso il Dipartimento, assiste alla trattazione delle questioni generali per redigere rapporti informativi sulle decisioni di maggior rilievo assunte da trasmettere all'Ufficio stampa del Ministero.

In apertura di seduta il Dr. Martini invita i presenti ad esaminare l'O.d.G. per procedere alla sua approvazione e propone di inserire tra le questioni urgenti e di carattere generale l'argomento: Farmaci generici individuazione delle liste. L'O,d.G. viene così approvato.

QUESTIONI URGENTI E DI CARATTERE GENERALE.

Esame Decreto sperimentazioni cliniche in medicina generale. Il Dr. Martini introduce sull'argomento. L'ufficio sperimentazioni cliniche sta elaborando uno schema di decreto che verrà sottoposto al vaglio della CUF. Dal dibattito successivo emergono alcune questioni relative ai meccanismi di controllo, il tipo di sponsorizzazione ed alla eventuale limitazione alla fase III. La discussione viene quindi aggiornata alla prima riunione utile per l'esame della bozza di decreto.

Esame regolamento sperimentazioni di fase I. Il Dr. Martini illustra lo schema di regolamento. Si apre un ampio dibattito su alcuni aspetti del regolamento ed in particolare sul tipo di studi da effettuare in fase I, se solo di farmacocinetica o anche di efficacia, come già avviene in oncologia o quando si tratta di terapie particolari quali la

| |
|--|
| Nucleo per la compilazione della parte finale della procedura |
| 954 |

manipolazione cellulare. La CUF da mandato ai Prof. Drago e De Braud di preparare un documento di approfondimento sulla questione.

Rimborsabilità (research status limited) finanziaria 2000. Il Dr. Martini introduce e passa a leggere l'art. 85 comma 20 della finanziaria, proponendo alla fine una attenta riflessione vista la delicatezza della questione. La CUF concorda che in ogni caso spetta alla CUF stessa la definizione de criteri e delle modalità con cui devono essere formalizzati gli studi durante la fase di rimborsabilità limitata

Il Prof. Montanaro ritiene inoltre che la classificazione in fascia A condizionata sia un tema da affrontare con estrema cautela onde evitare l'insorgere di problemi qualora, sulla base egli studi condotti, venissero a mancare le condizioni che hanno consentito la rimborsabilità temporanea del farmaco. La discussione viene aggiornata alla prima riunione utile.

Farmaci generici: individuazione delle liste. Il Dr. Martini legge l'art. 85 commi 26, 27 e 28 della finanziaria. Sono in fase di predisposizione le formule per il calcolo dei prezzi. Si prevede di pubblicare l'elenco dei generici sulla G.U. per la fine di aprile. Sarà necessario preparare una campagna di informazione che, utilizzando i mezzi di comunicazione di massa, coinvolga famiglie, medici e farmacisti. Si apre un approfondito dibattito in cui viene ribadita l'importanza di un'informazione capillare e di sensibilizzazione, necessaria per abbattere pregiudizi e contrastare quella informazione che descrive questi farmaci come prodotti di serie B. Tale informazione dovrebbe essere periodicamente rinnovata. Viene posto l'accento sul risparmio che da questa iniziativa potrebbe scaturire, il che finirebbe per favorire l'ammissione al rimborso de nuovi farmaci innovativi. Occorre inoltre prevedere meccanismi che evitino il verificarsi di difficoltà di reperimento dei farmaci generici sul mercato. Si decide che questa particolare questione verrà affrontata in maniera approfondita nella prossima riunione.

La seduta viene interrotta per la pausa pranzo alle h. 13,55.

Si riprende alle h. 14,55.

Mucolitici specialità autorizzate per uso pediatrico verifica regime di rimborso, fornitura e stampati.

Il Dr. Martini riferisce sulla questione ribadendo non opportunità di fare pubblicità sui prodotti orientata alla popolazione pediatrica. Viene presentata una tabella riepilogativa per i mucolitici. Si decide di effettuare una ricognizione su tutta la categoria OTC, dopo di che si stabiliranno i criteri che contraddistingueranno i prodotti di questa categoria.

Interferon alfacon-1 + ribavirina per il trattamento dell'epatite C. Il Prof. Pagliaro relaziona in merito agli studi presentati dall'azienda, concludendo che i dati non sono sufficienti per l'accettazione della richiesta. I successivi interventi ribadiscono quanto sostenuto dal Prof. Pagliaro, pertanto, si decide di non accogliere la richiesta.

Glucosamina solfato nel trattamento della malattia artrosica. Il Prof. Del Favero relaziona sulla questione concludendo che si tratta di un farmaco, potenzialmente interessante, ma che deve essere attentamente valutato, che i dati attuali sono scarsi e non conclusivi; prima di assumere una decisione è necessario attendere la conclusione degli studi in corso. Viene ricordato, inoltre, che in USA e Gran Bretagna tale sostanza viene utilizzata come integratore e che solo in pochi Paesi è parzialmente rimborsata. La CUF ribadisce che si tratta di un farmaco potenzialmente interessante, ma ritiene che sia necessario attendere la fine degli studi in corso e che pertanto la richiesta non possa essere accolta. A tal proposito si da mandato al Prof. Del Favero per la predisposizione di una relazione che verrà ratificata nella prossima riunione.

Sartani verifica stato registrativo a livello europeo. Il Dr. Martini relaziona ed illustra alcuni dati relativi alla situazione europea. Per la prossima riunione verranno forniti altri dati del CPMP.

AIC e BSE esame decreto. La Dr.ssa Gualano relaziona. Dopo approfondito dibattito la CUF decide di fare proprio quanto stabilito dal CPMP.

L. 648 finalità, settore di applicazione, attività della sottocommissione. Il Dr. Martini introduce. Il Prof. Pagliaro passa ad illustrare nel dettaglio le finalità, il settore di applicazione e il funzionamento della legge 648, evidenziando

che i provvedimenti vengono adottati molto rapidamente per patologie, orfani di terapia, con dati di efficacia riferentesi a studi di Fase II; le richieste generalmente provengono da strutture sanitarie che si occupano di particolari patologie.

Antimicotici verifica regime di rimborso, fornitura e stampati. Il Dr. Martini informa che l'azienda ha manifestato l'intenzione di rinunciare all'attività promozionale attraverso giornali e televisione, mantenendo solo il punto vendita all'interno delle farmacie, con classificazione OTC. Dalla discussione emerge la assoluta necessità di una rivisitazione accurata della categoria OTC, stabilendo criteri ben precisi in quanto si tratta di farmaci che in alcuni casi necessitano di una diagnosi specialistica. La CUF decide di accogliere la proposta dell'azienda in attesa di una revisione.

Il Prof. Pagliaro esce alle H.17,20.

Esame regolamento sperimentazioni di fase I. I prof. Drago e De Braud presentano le integrazioni alla proposta di regolamento. Dopo approfondita discussione vengono apportate alcune modifiche, che vengono approvate per l'invio al Ministro della Sanità.

AIC NAZIONALI.

A COMPLETAMENTO E/O RETTIFICA

All. **AIC 1.** Briovitase - Montefarmaco OTC - CUF 17/10/2000 - richiesta di modifica regime di fornitura da SOP a OTC. La Commissione esprime parere favorevole.

All. **AIC 2.** Casodex - Astrazeneca - CUF 6/2/2001 - completamento parere per la classificazione e il regime di fornitura. La Commissione esprime parere favorevole classe A, con prezzo da determinarsi ai sensi dell'art. 70 comma 4 L. 448/98 e dell'art. 29 commi 4 e 5 L.488/99, regime di fornitura RR.

All. **AIC 3.** Dufaston - CUF 6/11/2000 - richiesta rettifica domanda da "in sostituzione" a in "aggiunta". Rinviata per approfondimenti.

All. **AIC 4.** Corvaton (molsidomina) - therabel Pharma - CUF 25/01/2000 - trasmissione parere Consiglio Superiore di Sanità in seguito a ricorso. La Commissione tenuto conto della nota del C.S.S. ribadisce il parere non favorevole.

All. **AIC 5.** Aluctyl (alluminio lattato) Yamanouchi richiesta di passaggio da SP a OTC. La Commissione esprime parere favorevole al regime di fornitura OTC con indicazione "antisettico, disinfettante del cavo orale".

Pratiche assegnate alla Sottocommissione TEMPORANEA SOTTOCOMMISSIONE PROF. FRANCAANTONIO BERTÈ - PROF. PIERLUIGI CANONICO

All. **AIC 6.** Codice Pratica: AIN/2000/164 Referente Dr.ssa Chiappinelli/ Spec. Medicinale: 024385 - Intralipid/ Confezioni: 024385104 - "10% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 100 MI/ 024385116 - "10% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 500 MI/ 024385128 - "20% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 100 MI/ 024385128 - "20% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 100 MI/ 024385130 - "20% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 250 M/ 024385142 - "20% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 500 MI/ 024385142 - "20% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 500 MI/ 024385155 - "30% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 250 MI/ 024385167 - "30% Emulsione Iniettabile Ev" Sacca Palstica 333 MI/ Principio Attivo: Fosfolipidi Da Tuorlo Di Uovo - Lipidi Di Soia/ Ditta Titolare: Fresenius Kabi Italia S.P.A./ Oggetto: Nuova Confezione - Modifica Condizionamento Primario. La Commissione esprime parere favorevole alla modifica di condizionamento primario.

All. **AIC 7.** Codice Pratica: AIN/2000/2586 Referente Dr.ssa Giacomelli/ Spec. Medicinale: 028829 - Artz/ Confezioni: 028829024 - "Soluzione Iniettabile Per Uso Intraarticolare" Siringa Preimpilata 2,5 MI/ Principio Attivo: Sodio Ialuronato/ Ditta Titolare: Sankyo Pharma Italia S.P.A./ Oggetto: Nuova Confezione - Modifica Condizionamento Primario. La Commissione esprime parere favorevole alla nuova confezione.

All. **AIC 8.** Codice Pratica: AIN/2000/661 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 028752 - Risperdal/Confezioni: 028752018 - 20 Compresse Rivestite 1 Mg/ 028752020 - 20 Compresse Rivestite 2 Mg/ 028752032 - 20 Compresse Rivestite 3 Mg/ 028752044 - 20 Compresse Rivestite 4 Mg/ 028752057 - 60 Compresse Rivestite 1 Mg/ 028752069 - 60 Compresse 2 Mg/ 028752071 - 60 Compresse 3 Mg/ 028752083 - 60 Compresse Rivestite 4 Mg/ 028752095 - "1

Mg Gocce Orali Soluzione" 1 Flacone Da 100 MI/ Principio Attivo: Risperidone/ Ditta Titolare: **Janssen Cilag S.P.A./** Oggetto: Modifica Schema Posologico. La Commissione esprime parere favorevole alla modifica dello schema posologico.

All. AIC 9. Codice Pratica: AIN/2000/1841 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 028748 - Belivon/ Confezioni: 028748010 - "1 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748022 - "2 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748034 - "3 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748046 - "4 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748059 - "1 Mg Compresse Rivestite " Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748061 - "2 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748073 - "3 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748085 - "4 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748097 - "1 Mg/MI Gocce Orali, Soluzione" 1 Flacone Da 100 MI/ Principio Attivo: Risperidone/ Ditta Titolare: **Organon Italia S.P.A./** Oggetto: Modifica Schema Posologico. La Commissione esprime parere favorevole alla modifica dello schema posologico.

All. AIC 10. Codice Pratica: AIN/2000/5026 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 028752 - Risperdal/Confezioni: 028752018 - 20 Compresse Rivestite 1 Mg/ 028752020 - 20 Compresse Rivestite 2 Mg/ 028752032 - 20 Compresse Rivestite 3 Mg/ 028752044 - 20 Compresse Rivestite 4 Mg/ 028752057 - 60 Compresse Rivestite 1 Mg/ 028752069 - 60 Compresse 2 Mg/ 028752071 - 60 Compresse 3 Mg/ 028752083 - 60 Compresse Rivestite 4 Mg/ 028752095 - "1 Mg Gocce Orali Soluzione" 1 Flacone Da 100 MI/ Principio Attivo: Risperidone/ Ditta Titolare: **Janssen Cilag S.P.A./** Oggetto: Aggiunta/Modifica (esclusa Eliminazione) delle Indicazioni Terapeutiche. Rinvia per ulteriori approfondimenti.

All. AIC 11. Codice Pratica: AIN/2000/5410 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 028748 - Belivon/ Confezioni: 028748010 - "1 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748022 - "2 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748034 - "3 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748046 - "4 Mg Compresse Rivestite" Blister 20 Compresse Rivestite/ 028748059 - "1 Mg Compresse Rivestite " Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748061 - "2 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748073 - "3 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748085 - "4 Mg Compresse Rivestite" Blister 60 Compresse Rivestite/ 028748097 - "1 Mg/MI Gocce Orali, Soluzione" 1 Flacone Da 100 MI/ Principio Attivo: Risperidone/ Ditta Titolare: **Organon Italia S.P.A./** Oggetto: Aggiunta/Modifica (esclusa Eliminazione) delle Indicazioni Terapeutiche. Rinvia per ulteriori approfondimenti.

All. AIC 12. Codice Pratica: AIN/2000/5515 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 035044 - Clostem/ Confezioni: 035044015 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/ 035044027 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 12 Fiale/ 035044039 - "300 Mg/10 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/ Principio Attivo: Disodio Clodronato Tetraidrato/ Ditta Titolare: **Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico Lisapharma S.P.A./** Oggetto: Domanda abbreviata (art. 8 - comma 5): AIC generico nome di fantasia (cosiddetta copia) (prodotto essenzialmente simile). La Commissione esprime parere favorevole all'AIC classificazione in classe A, con prezzo da determinarsi ai sensi dell'art. 70 comma 4 L. 448/98 e dell'art. 29 commi 4 e 5 L.488/99, regime di fornitura RR per la confezione 035044039 - "300 Mg/10 MI Soluzione Iniettabile" e parere favorevole all'AIC classificazione in classe C, regime di fornitura RR per le confezioni: 035044015 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/ 035044027 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 12 Fiale/ 035044039.

All. AIC 13. Codice Pratica: AIN/2000/5605 Referente Dr Lemme/Spec. Medicinale: 035129 - Clo-Dr/Confezioni: 035129016 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/035129028 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 12 Fiale/ 035129030 - "300 Mg/10 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/ Principio Attivo: disodio clodronato tetraidrato/Ditta Titolare: **D.R. Drug Research S.R.L./**Oggetto: Domanda abbreviata (art. 8 - comma 5): AIC generico nome di fantasia (cosiddetta copia) (prodotto essenzialmente simile). La Commissione esprime parere favorevole all'AIC classificazione in classe A, con prezzo da determinarsi ai sensi dell'art. 70 comma 4 L. 448/98 e dell'art. 29 commi 4 e 5 L.488/99, regime di fornitura RR per la confezione 035129030 - "300 Mg/10 MI Soluzione Iniettabile" e parere favorevole all'AIC classificazione in classe C, regime di fornitura RR per le confezioni: 035129016 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 6 Fiale/ 035129028 - "100 Mg/3,3 MI Soluzione Iniettabile" 12 Fiale/ 035044039.

All. AIC 14. Codice Pratica: AIN/99/2004 Referente Dr Lemme/ Spec. Medicinale: 034470 - Eyestil/ Confezioni: 034470031 - "0,3 MI Collirio Monodose" 20 Unità/ Principio Attivo: acido ialuronico/ Ditta Titolare: S.I.F.I. S.P.A./ Oggetto: Nuova Confezione - Modifica Quantità prodotto per Confezione. La Commissione esprime parere favorevole alla classificazione in classe C regime di dispensazione OTC subordinato alla presentazione da parte della Ditta titolare della documentazione interpretativa richiesta dall' I.S.S. con parere del 10/01/2001 e di quella richiesta dall'ufficio. Il principio attivo, impiegato per la produzione di tale specialità, deve essere conforme a tutti i requisiti descritti nella Farmacopea Europea ed. corrente, anno 2001.

All. AIC 15. Codice Pratica: AIN/2000/5544 Referente Dr Luigetti/ Spec. Medicinale: 035093 - Gripad/ Confezioni: 035093018 - "Sospensione Iniettabile Per Uso Intramuscolare O Sottocutaneo" Siringa Preripempita 0,5 MI/ 035093020 - "Sospensione Iniettabile Per Uso Intramuscolare O Sottocutaneo" 10 Siringhe Preripempite 0,5 MI/ Principio Attivo: A/Moscow/10/99/ A/New Caledonia/10/99/ A/New Caledonia/20/99/ B/Beijing/184/93/ Ditta Titolare: Istituto Sieroterapico Berna S.R.L./ Oggetto: Domanda abbreviata (art. 8 - comma 6) consenso: AIC specialità medicinale (licenza). La Commissione esprime parere favorevole all'AIC.

All. AIC 16. Codice Pratica: AIN/2000/5335 Referente Dr Patriarca/ Spec. Medicinale: 035040 - Ritalin/ Confezioni: 035040017 - "10 Mg Compresse" 30 Compresse/ 035040029 - "20 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 30 Compresse/ 035040031 - "20 Mg Compresse A Rilascio Prolungato" 100 Compresse/ Principio Attivo: Metilfenidato Cloridrato/ Ditta Titolare: Novartis Farma S.P.A. Oggetto: Domanda completa-bibliografica (art. 8 - comma 7): AIC generico nome di fantasia (di impiego medico ben noto). La Commissione esprime parere favorevole all'AIC classificazione in classe A, regime di fornitura RMS per quanto riguarda la sola indicazione "DDA". Si dà mandato alla S.C. prezzi per la definizione del prezzo.

All. AIC 17. Codice Pratica: AIN/99/1695 Referente Dr Patriarca/ Spec. Medicinale: 034501 - Borocillina Cura/Confezioni: 034501015 - Blister 20 Compresse Senza Zucchero 1,2 Mg + 3 Mg/ 034501027 - Flacone 120 MI Collutorio/ 034501039 - Flacone 10 MI Spray Orale/ Principio Attivo: benzidamina HCL + diclorobenzil alcool/ Ditta Titolare: Alfa Wassermann S.P.A./ Oggetto: Domanda completa-bibliografica (art. 8 - comma 7): AIC generico nome di fantasia (di impiego medico ben noto). La Commissione esprime parere non favorevole all'AIC per le motivazioni riportate nell'allegato.

All. AIC 18. Codice Pratica: AIC/97/1625 Referente Dr Patriarca/ Spec. Medicinale: 028695- Eraclit/ Confezioni: 028695056 flacone multidose 42.000 ui/6ml/ Principio Attivo: clivarina/ Ditta Titolare: Ravizza/ Oggetto: Nuova confezione - aumento quantità prodotto. La Commissione esprime parere favorevole all'AIC classificazione in classe A per uso ospedaliero H, art. 8 c. 10 L.24/12/1993, con prezzo conforme alle disposizioni in materia di p.m.e., regime di dispensazione OSP.

All. AIC 19. Codice Pratica: AIN/2000/91 Referente Dr Patriarca/ Spec. Medicinale: 023086 - Zimox/ Confezioni: 023086061 - 12 Capsule 500 Mg/ 023086097 - 1 Flac. Sospensione Estemp. 100 MI 5%/ 023086109 - Bb Gocce Orali 20 MI 10%/ 023086150 - 12 Compresse 1 G/ 023086162 - 12 Compresse Solubili 500 Mg/ 023086174 - 12 Compresse Solubili 1 G/ Principio Attivo: Amoxicillina Triidrato/ Ditta Titolare: Pharmacia & Upjohn S.P.A./ Oggetto: Modifica/Aggiunta Indicazione Terapeutica. La Commissione esprime parere favorevole all'estensione delle indicazioni secondo quanto riportato nel verbale della S.C.

All. AIC 20. Codice Pratica: AIN/2000/5159 Referente Dr Romanelli/ Spec. Medicinale: 029479 - Nytol/ Confezioni: 029479021 - "50 Mg Compresse" 8 Compresse/ 029479033 - "50 Mg Compresse" 10 Compresse/ 029479045 - "50 Mg Compresse" 16 Compresse/ Principio Attivo: Difenidramina Cloridrato/ Ditta Titolare: Stafford Miller S.R.L./ Oggetto: Nuova Confezione - Modifica Dosaggio con Modifica Schema Posologico. La Commissione decide di rinviare la decisione in attesa della valutazione generale circa la categoria OTC.

All. AIC 21. Codice Pratica: AIN/2000/5148 Referente Dr.ssa Fabrizi/ Spec. Medicinale: 021993 - Rinofluimucil/ Confezioni: 021993050 - Gocce Rinologiche 10 MI/ 021993062 - Gocce Rinologiche 25 MI/ Principio Attivo: Acetilcisteina, Tuaminoeptano Solfato/ Ditta Titolare: Zambon Italia S.R.L./ Oggetto: Passaggio ad automedicazione

(B10). La Commissione esprime parere favorevole al passaggio in OTC con modifica degli stampati per quanto riguarda le controindicazioni ed avvertenze speciali per i prodotti rinologici contenenti vasocostrittori. Si prevede la controindicazione all'uso nei bambini con meno di sei anni.

All. AIC 22. Codice Pratica: AIN/2001/16 Referente Dr.ssa Fabrizi/ Spec. Medicinale: 030750 - Mannitolo/ Confezioni: 030750119\G - 18% Flacone 50 MI/ 030750121\G - 18% Flacone 100 MI/ 030750133\G - 18% Flacone 250 MI/ 030750145\G - 18% Flacone 500 MI/ 030750158\G - 18% Flacone 1000 MI/ Principio Attivo: Mannitolo/ Ditta Titolare: Fresenius Kabi Potenza S.R.L./ Oggetto: Modifica Regime di Fornitura (d.l. 539/92) - Escluso Automedicazione (B9). La decisione viene rinviata per approfondimenti.

All. AIC 23. Codice Pratica: AIN/2001/19 Referente Dr.ssa Fabrizi/ Spec. Medicinale: 030750 - Mannitolo/ Confezioni: 030750069\G - 10% Flacone 50 MI/ 030750071\G - 10% Flacone 100 MI/ 030750083\G - 10% Flacone 250 MI/ 030750095\G - 10% Flacone 500 MI/ 030750107\G - 10% Flacone 1000 MI/ Principio Attivo: Mannitolo/ Ditta Titolare: Fresenius Kabi Potenza S.R.L./ Oggetto: Modifica Regime di Fornitura (d.l. 539/92) - Escluso Automedicazione (B9). La decisione viene rinviata per approfondimenti.

All. AIC 24. Codice Pratica: AIN/2001/20 Referente Dr.ssa Fabrizi/ Spec. Medicinale: 030750 - Mannitolo/ Confezioni: 030750018\G - 5% Flacone 50 MI/ 030750020\G - 5% Flacone 100 MI/ 030750032\G - 5% Flacone 250 MI/ 030750044\G - 5% Flacone 500 M/ 030750057\G - 5% Flacone 1000 MI/ Principio Attivo: Mannitolo/ Ditta Titolare: Fresenius Kabi Potenza S.R.L./ Oggetto: Modifica Regime di Fornitura (d.l. 539/92) - Escluso Automedicazione (B9). La decisione viene rinviata per approfondimenti.

All. AIC 25. Codice Pratica: AIN/2001/22 Referente dr.ssa Fabrizi/ Spec. Medicinale: 031374 - Glicerolo Con Sodio Cloruro/ Confezioni: 031374010\G - Flacone 250 MI/ 031374022\G - Flacone 500 MI/ Principio Attivo: Glicerolo, Sodio Cloruro/ Ditta Titolare: Fresenius Kabi Potenza S.R.L./ Oggetto: Modifica Regime di Fornitura (d.l. 539/92) - Escluso Automedicazione (B9). La Commissione esprime parere favorevole all'AIC classificazione in classe C, regime di fornitura RR.

La seduta termina alle h. 18,45.

IL VICE SEGRETARIO

IL PRESIDENTE



Ministero della Sanità

DIPARTIMENTO DELLA TUTELA DELLA SALUTE UMANA, DELLA SANITA PUBBLICA VETERINARIA E DEI
RAPPORTI INTERNAZIONALI

DIREZIONE GENERALE DELLA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E DELLA FARMACOVIGILANZA
COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

Riunione del 20/21 marzo 2001

Verbale n. 3

Proposta di Verbale del 21 marzo 2001

Il giorno 21 marzo 2001, alle ore 8,45, in una sala del Ministero della Sanità, lungotevere Ripa 1, si è riunita la Commissione Unica del Farmaco per proseguire i propri lavori.

Sono presenti i Componenti di cui al foglio firma (all. 1a).

Presiede la riunione il Ministro della Sanità.

Su delega del direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, partecipa alla seduta il Dr. Carlo Pini (cfr. all 2).

Assiste ai lavori il Vice Segretario Dr. Giuseppe Plutino.

In apertura di seduta il Ministro porge il suo saluto alla nuova CUF, ringraziando anticipatamente per il lavoro delicato ed impegnativo che la Commissione andrà a svolgere anche in considerazione del fatto che il sapere scientifico è in velocissima evoluzione, anche in considerazione del fatto che l'impulso che avranno le sperimentazioni cliniche di fase I contribuirà ad un notevole rilancio della ricerca farmacologica nel nostro paese.

Il Ministro lascia la riunione alle h. 8,55.

Su delega del Ministro Presiede il Dr. Martini.

Si riprende la trattazione dei punti dell'o.d.g.

Gruppo di lavoro di cui alla delibera CIPE 30 gennaio 1997.

Il dr. Martini invita il prof. Montanaro a relazionare sulle pratiche.

All CIPE n. 1. Il Prof. Montanaro illustra l'elenco dei prodotti per i quali è stata domanda di ammissione alla negoziazione del prezzo per la rimborsabilità. La CUF approva detto elenco.

Prevenar (vaccino pneumococcico)

Wyeth Lederle

All CIPE n.2. La Commissione, sentita la proposta del gruppo di lavoro, esprime parere favorevole alla classificazione in classe C della suddetta specialità medicinale nelle forme, confezioni ed alle condizioni di seguito specificate:

sospensione inettabile 1 flaconcino vetro 0,5 ml uso IM;

sospensione inettabile 10 flaconcini vetro 0,5 ml uso IM;

sospensione inettabile 1 siringa preriempita vetro 0,5 ml uso IM;
sospensione inettabile 10 siringhe preriempite vetro 0,5 ml uso IM.

La Commissione approva altresì il provvedimento predisposto in tal senso dall'Ufficio. **All CIPE n. 3.**

Vaniqa (eflornitina)

BMS

All CIPE n. 4. La Commissione, sentita la proposta del gruppo di lavoro, esprime parere favorevole alla classificazione in classe C della suddetta specialità medicinale nelle forme, confezioni ed alle condizioni di seguito specificate:

11,5% crema 1 tubo 15 g uso cutaneo;

11,5% crema 1 tubo 30 g uso cutaneo;

11,5% crema 1 tubo 60 g uso cutaneo.

La Commissione approva altresì il provvedimento predisposto in tal senso dall'Ufficio. **All CIPE n. 5.**

Si passa ad esaminare le richieste di ammissione alla rimborsabilità delle seguenti specialità:

All CIPE n. 6. Actos / Glustin (pioglitazone) Takeda Europe;

All CIPE n. 7. Avandia (rosiglitazone) Smith Kline Beecham;

All CIPE n. 8. Keppra (levetiracetam) ECB S.A.

In riferimento ai primi due prodotti (glitazoni) il prof. Montanaro ritiene che si tratta di farmaci per i quali ricorrono le condizioni previste dal comma 20 dell'art. 85 della Finanziaria. Dopo un ampio ed approfondito dibattito la CUF decide di rivedere la documentazione agli atti e di aggiornare la discussione alla prossima riunione, per la definizione, se del caso, dei criteri e delle modalità per la conduzione di studi che devono essere condotti dalle aziende nell'ambito della rimborsabilità limitata.

Per quanto riguarda il prodotto Keppra, dopo discussione, si decide di affidare ai prof. Bernardi e Canonico ed al dr. Tognoni l'esame del dossier, al fine di effettuare ulteriori approfondimenti prima di iniziare la procedura negoziale.

Journal club. Il Prof. Montanaro illustra la rassegna.

La Commissione approva il verbale relativo alla seduta del 6 marzo 2001 che riporta integralmente lo stralcio del verbale (all6) già inviato ai Commissari via e-mail.

Gli interventi dei singoli e le decisioni adottate dalla Commissione sono registrati (talvolta solo parzialmente per cause tecniche) sulle cassette recanti la sigla del Segretario dr. Parisi e contraddistinte dalla dicitura: CUF 20 marzo 2001 lati da 1 a 8 e CUF 21 marzo lati da 1 a .

Il testo del presente verbale, distribuito ai Componenti nella riunione del 3/4 Aprile 2001, si intende approvato qualora non vengano formulati rilievi e verrà sottoscritto dal Presidente e dal Segretario.

La seduta si chiude alla h. 11,00.

IL VICE SEGRETARIO

IL PRESIDENTE



Roma, 22 Marzo 2001 -

Ministero della Sanità

Dir. Gen. Valutaz. Farmaci e Farmacovig.
800.DG/321/MIV

Al Ministro della Sanità
per tramite dell'Ufficio di Gabinetto
Sede

Sp. V.

Proposta al Foglio del

Sp. V.

OGGETTO: Commissione Unica del Farmaco, riunione 20 e 21
marzo 2001. Regolamento delle sperimentazioni di
fase I. Proposte di emendamento.

La Commissione Unica del Farmaco, ha esaminato nel corso della riunione del
20 e 21 marzo 2001, lo schema di regolamento delle sperimentazioni di fase I.

Al riguardo, nel corso di un ampio dibattito, sono emersi alcuni suggerimenti di
modifica in particolare per quanto attiene alla definizione, alla distinzione tra
soggetto sano e soggetto malato, ed alla tempistica procedurale (art.2, art.5, art.10).

Al fine di consentire che le proposte di emendamento possano essere valutate
si trasmette copia del breve documento elaborato dalla CUF stessa.

Il Direttore Generale

(Dr. Nello Martini)

Nello Martini

ARTICOLO 2

1. La sperimentazione clinica in fase I 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.

ARTICOLO 5

- ~~3.~~ ~~Sperimentatore;~~ il Comitato Etico potrà iniziare la propria attività istruttoria sullo stesso protocollo anche in attesa del parere definitivo sull'ammissibilità da parte dell'Istituto Superiore di Sanità.

ARTICOLO 10

- ~~1.~~ ~~sanità.~~ Il Ministero della Sanità pubblicherà i requisiti minimi necessari perché possa essere svolta una sperimentazione in fase I su soggetti malati di cui all'art. 5 comma 3.

**SCHEMA DI REGOLAMENTO PER LA SEMPLIFICAZIONE DELLE PROCEDURE
PER LA VERIFICA E IL CONTROLLO DI NUOVI SISTEMI E PROTOCOLLI
TERAPEUTICI SPERIMENTALI**

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

VISTO l'articolo 87, comma quinto, della Costituzione;

VISTO l'articolo 20 della legge 15 marzo 1997, n. 59, allegato I, n.111 e successive modificazioni;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.216 del 9 agosto 1977;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 25 agosto 1977, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.238 del 1° settembre 1977;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta ufficiale n.139 del 15 giugno 1992, e successive modificazioni;

VISTO l'articolo 4, comma 2, lettera a), del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.266;

VISTO il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.122 del 28 maggio 1998;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 20 gennaio 1999, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.31 dell'8 febbraio 1999;

VISTO l'articolo 17, comma 2, della legge 23 agosto 1988, n. 400;

VISTA la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del



ACQUISITO il parere delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

UDITO il parere del Consiglio di Stato, espresso dalla Sezione consultiva per gli atti normativi nell'adunanza del

UDITO il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri adottata nella riunione del

SULLA PROPOSTA del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro per la funzione pubblica, di concerto con il Ministro della sanità;

EMANA

il seguente regolamento:

Articolo 1

(Ambito di applicazione)

1. Il presente regolamento disciplina le procedure per l'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo, di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c) del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. L'accertamento della composizione e dell'innocuità implicano, rispettivamente, la verifica della qualità e della sicurezza d'impiego del prodotto farmaceutico, quest'ultima valutata in rapporto all'efficacia dello stesso, secondo quanto previsto dagli articoli 3 e 4 del presente regolamento.



ART. 2

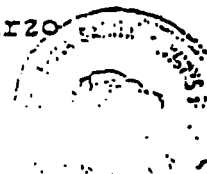
(Definizione)

1. La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sistematici sull'uomo volontario, sano o ammalato, al fine di stabilire gli effetti biochimici, farmacologici e clinici, studiare la farmacocinetica, il metabolismo e l'eliminazione, e identificare ogni reazione avversa di un prodotto farmaceutico.
2. Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione così come definito all'articolo 3, i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754.

ART. 3

(Prodotto farmaceutico di nuova istituzione)

1. Ai fini degli accertamenti di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754, che precedono l'avvio degli studi clinici, per nuovo prodotto farmaceutico o prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicinale come definito nell'articolo 1, commi 1 e 2, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, che rientri in una delle seguenti categorie:
 - a) non sia mai stato utilizzato nell'uomo;
 - b) sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente secondo una motivata determinazione del Ministero della sanità o del Comitato etico locale, ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo



1998, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 122 del
28 maggio 1998.

ART. 4

(Domanda relativa all'accertamento della qualità, efficacia e
sicurezza del prodotto)

1. La domanda, redatta in carta da bollo, relativa agli accertamenti di cui all'articolo 3, comma 1, deve essere inviata all'Istituto superiore di sanità, corredata di:
 - a) documentazione e, eventualmente, materiali pertinenti all'accertamento della qualità;
 - b) documentazione preclinica pertinente all'accertamento dell'efficacia;
 - c) documentazione preclinica pertinente all'accertamento della sicurezza;
 - d) programma di sperimentazione clinica di fase I;
 - e) ricevuta del versamento della tariffa prevista dal decreto ministeriale 6 marzo 1992 e successive modifiche;
 - f) copia della comunicazione delle determinazioni del Comitato etico locale o del Ministero della sanità nei casi previsti dall'articolo 3, comma 1, lettera b).
2. Con decreto del Ministro della sanità, su proposta del Direttore dell'Istituto superiore di sanità, sono adottate linee guida per agevolare la presentazione della documentazione di cui al comma 1. Il decreto è pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
3. Copia della domanda, priva di allegati, deve essere trasmessa dal richiedente al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.



4. L'Istituto superiore di sanità comunica al richiedente, entro 10 giorni dal ricevimento della domanda, la data di avvenuta acquisizione della documentazione ed il numero di protocollo attribuito alla pratica.

ART. 5

(Accertamenti istruttori)

1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui all'articolo 4, comma 1, richiedendo, ove necessario, supplementi di documentazione o colloqui con esperti designati dal richiedente, formula un parere motivato sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:
 - a) alla valutazione della qualità del prodotto, anche mediante verifiche su campioni ove necessario;
 - b) alla valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica.
2. Il parere sull'ammissibilità indica, se del caso, i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione di fase I; esso è comunicato entro 60 giorni dalla data di cui all'art.4 comma 4 al Ministero della sanità ed al richiedente.
3. Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su pazienti oncologici, portatori di AIDS o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati in soggetti volontari sani, il parere sull'ammissibilità si riferisce esclusivamente all'avvio della sperimentazione del



farmaco: in tal caso le modalità dell'esecuzione del protocollo sono rimesse alle valutazioni dello sperimentatore.

4. Il termine di sessanta giorni è sospeso quando l'Istituto superiore di sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda, ad integrare la documentazione, o a partecipare ad una audizione.
5. La domanda decade se il richiedente non risponde entro il termine di un anno dalla data di ricevimento delle richieste dell'Istituto di cui al comma 4.

ART. 6

(Modifiche delle modalità di sperimentazione)

1. Qualora nel corso degli studi previsti dal piano clinico di fase I approvato, si ravvisi, sulla base dei risultati ottenuti, la necessità di modificare i limiti e le condizioni di cui all'art.5 comma 2, il richiedente trasmette all'Istituto superiore di sanità la relativa documentazione. L'Istituto superiore di sanità, comunica al richiedente e al Ministero della sanità le proprie determinazioni entro 30 giorni.

ART. 7

(Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione)

1. Per l'espletamento degli adempimenti di cui all'articolo 5 è istituita, presso l'Istituto superiore di sanità, la



Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I.

2. La Commissione, nominata dal Ministro della sanità, è composta dal Direttore dell'Istituto superiore di sanità, dal Direttore del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità, nonché da 6 esperti nelle materie di cui all'art.4 comma 1; 3 di tali esperti sono scelti tra personalità del mondo scientifico estranee al Ministero della sanità e all'Istituto. I direttori dell'Istituto superiore di sanità e del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità possono nominare un delegato.
3. Il Ministro della sanità approva con decreto un elenco di ulteriori esperti che la Commissione consulta in casi specifici.
4. L'incarico dei Componenti di cui al comma 2 e degli esperti di cui al comma 3 è triennale e può essere rinnovato più volte per gli appartenenti all'Istituto superiore di sanità e per due volte per gli esterni.

ART. 8 .

(Lavori della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione)

1. La Commissione è presieduta dal direttore dell'Istituto superiore di sanità o dal suo delegato e si riunisce, su convocazione del presidente, almeno una volta al mese.
2. La Commissione si avvale di ulteriori esperti, scelti dall'elenco di cui all'art.7 comma 3.
3. Per la validità delle sedute è necessaria la presenza di almeno 5 componenti della Commissione, incluso il presidente o il suo delegato. La Commissione delibera a



maggioranza dei presenti. In caso di parità di voti prevale il voto del Presidente.

4. Ai componenti della Commissione di cui all'art.7 comma 2 e agli esperti di cui al comma 2 del presente articolo spetta un gettone di presenza il cui ammontare, a carico dell'Istituto superiore di sanità, è stabilito con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del tesoro, del bilancio e della programmazione economica, non può essere inferiore a quello previsto per i componenti esterni del Comitato scientifico dell'Istituto superiore di sanità.

ART. 9

(Rapporto sui risultati)

1. Entro sei mesi dopo il completamento degli studi autorizzati il richiedente trasmette, per informazione, un rapporto completo sui risultati ottenuti all'Istituto superiore di sanità e al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, oltre che al Comitato Etico.

ART. 10

(Centri accreditati)

1. Le ricerche cliniche di fase I sul volontario sano potranno essere eseguite solo da parte dei centri accreditati presenti in un elenco redatto dal Dipartimento dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità.



ART. 11**(Abrogazioni)**

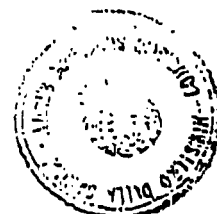
1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono abrogati i decreti ministeriali 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977, pubblicati, rispettivamente, nella Gazzetta ufficiale n. 216 del 9 agosto 1977 e n. 238 del 1° settembre 1977.

ART. 12**(Entrata in vigore)**

1. Ai sensi dell'articolo 20, comma 4, della legge 15 marzo 1997, n. 59, e successive modificazioni, il presente regolamento entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana.

E' fatto obbligo, a chiunque spetti, di osservarlo e farlo osservare.





Roma, 23 MAR 2001

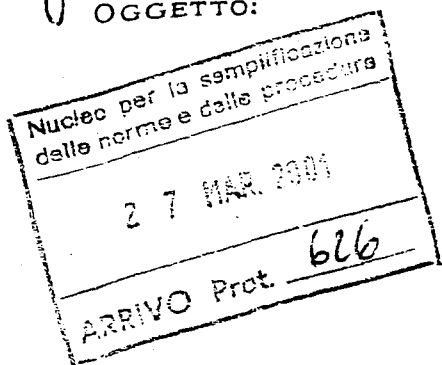
Ministero della Sanità
Ufficio Legislativo

N° 100.1/1773 1834-G

Proposta al Foglio del

N°

Allegato Xcc
OGGETTO:



ALLA PRESIDENZA DEL CONSIGLIO
DEI MINISTRI

- Nucleo per la semplificazione
delle norme e delle procedure
Piazza S. Apollonia, 14

R O M A

e p.c.

all'Ufficio di Gabinetto

alla Direzione Generale della
Valutazione dei medicinali e la
Farmacovigilanza

all'Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 229-- 00161 Roma

Schema di regolamento per la
semplificazione delle procedure
per la verifica ed il controllo
di nuovi sistemi e protocolli
terapeutici sperimentali, a norma
dell'art. 20 della legge 15 marzo
1997, n. 59. -

Con riferimento allo schema di regolamento
in oggetto, è stato acquisito il parere reso dal
Consiglio Superiore di Sanità - Sez.V nella seduta
del 21 febbraio 2001 (all.1).

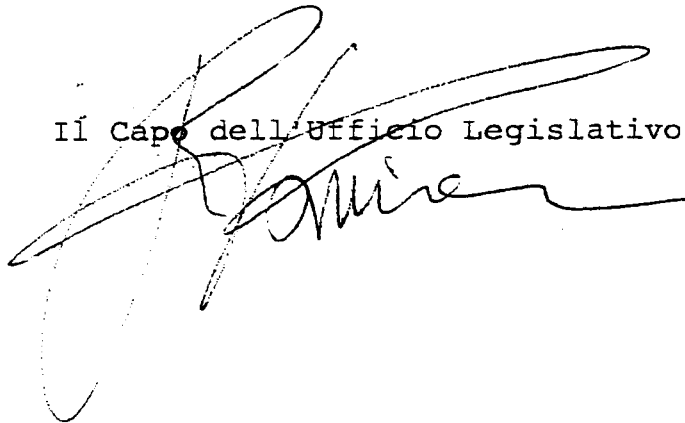
Sulla base del parere ivi formulato, nonché
sulla base delle osservazioni espresse dalla
Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali
e la Farmacovigilanza, osservazioni che già il
Ministro aveva formalizzato nella lettera inviata

al collega per la Funzione Pubblica in data 20 dicembre 2000 (all.2) è stato elaborato un testo (all.3) che differisce in modo sostanziale, rispetto a quello licenziato in via preliminare dal Consiglio dei Ministri del 26 gennaio 2001 solo relativamente alla formulazione del comma 3 dell'articolo 5.

Quanto sopra rappresentato per il seguito di competenza di codesto Nucleo per la Semplificazione delle Norme e delle Procedure.

Si prega pertanto codesto Nucleo di tenere conto - in sede di redazione del testo definitivo - della predetta modifica, che trova la sua motivazione esclusivamente nella esigenza di assicurare il massimo delle garanzie nella delicata fase I di sperimentazione, attribuendo la competenza circa le modalità di esecuzione del protocollo di sperimentazione alle valutazioni del comitato etico.

Il Capo dell'Ufficio Legislativo





Ministero della Sanità

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
 SESSIONE XLIV
 SEZIONE V
 Seduta del 30 gennaio 2001

IL CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITA'
 SEZIONE V

Vista la relazione del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza avente per oggetto:

"Schema di regolamento per la semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali".

- Vista la nota pari oggetto dell' On.le Sig. Ministro del 20 dicembre 2000;
- Vista l'allegato 1 della legge 15 marzo 1997, n.59
- Vista i DD.MM. 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977;
- Vista il DPR 21 settembre 1994, n.754;
- Vista il D.M. 18 marzo 1998;
- Preso atto delle considerazioni fatte dagli esperti dell'Istituto superiore di sanità;
- Sentito l'esperto dott. Claudio De Giuli;
- Tenuto conto della necessità di predisporre un decreto essenziale e di agile interpretazione che consenta la semplificazione delle procedure di verifica e controllo dei nuovi protocolli di sperimentazione clinica;
- Ritenuto di poter demandare a separate Linee-guida, da approvare in apposito decreto, la predisposizione degli allegati tecnici relativi alla presentazione della necessaria documentazione da parte delle istituzioni interessate alla sperimentazione clinica;

- Esaminati gli atti

ESPRIME PARERE

F AVOREVOLE ai seguenti allegati documenti, predisposti dal Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, con le correzioni apportate dalla Sezione:

- Schema di regolamento per la semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali";
- Linee-guida previste dall'art.4 comma 2 dello schema di regolamento per la semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

Maria Chiara Lippa

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE

[Firma]

IL SEGRETARIO GENERALE

Monta di Felice

**SCHEMA DI REGOLAMENTO PER LA SEMPLIFICAZIONE DELLE PROCEDURE
PER LA VERIFICA E IL CONTROLLO DI NUOVI SISTEMI E PROTOCOLLI
TERAPEUTICI SPERIMENTALI**

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

VISTO l'articolo 87, comma quinto, della Costituzione;

VISTO l'articolo 20 della legge 15 marzo 1997, n. 59, allegato 1, n.111 e successive modificazioni;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.216 del 9 agosto 1977;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 25 agosto 1977, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.238 del 1° settembre 1977;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta ufficiale n.119 del 15 giugno 1992, e successive modificazioni;

VISTO l'articolo 4, comma 2, lettera a), del decreto legislativo 30 giugno 1993, n.266;

VISTO il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267;

VISTO il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.122 del 28 maggio 1998;

VISTO il decreto del Ministro della sanità 20 gennaio 1999, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n.31 dell'8 febbraio 1999;

VISTO l'articolo 17, comma 2, della legge 23 agosto 1988, n. 430;

VISTA la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del



ACQUISITO il parere delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

UDITO il parere del Consiglio di Stato, espresso dalla Sezione consultiva per gli atti normativi nell'adunanza del

UDITO il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso nella seduta del

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri adottata nella riunione del

SULLA PROPOSTA del Presidente del Consiglio dei Ministri e del Ministro per la funzione pubblica, di concerto con il Ministro della sanità;

EMANA

il seguente regolamento:

Articolo 1

(Ambito di applicazione)

1. Il presente regolamento disciplina le procedure per l'accertamento della composizione e dell'innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo, di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c) del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. L'accertamento della composizione e dell'innocuità implicano, rispettivamente, la verifica della qualità e della sicurezza d'impiego del prodotto farmaceutico, quest'ultima valutata in rapporto all'efficacia dello stesso, secondo quanto previsto dagli articoli 3 e 4 del presente regolamento.



ART. 2

(Definizione)

1. La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sistematici sull'uomo volontario, sano o ammalato, al fine di stabilire gli effetti biochimici, farmacologici e clinici, studiare la farmacocinetica, il metabolismo e l'eliminazione, e identificare ogni reazione avversa di un prodotto farmaceutico.
2. Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione così come definito all'articolo 3, i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754.

ART. 3

(Prodotto farmaceutico di nuova istituzione)

1. Ai fini degli accertamenti di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n.754, che precedono l'avvio degli studi clinici, per nuovo prodotto farmaceutico o prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicinale come definito nell'articolo 1, commi 1 e 2, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 176, e successive modificazioni, che rientri in una delle seguenti categorie:
 - a) non sia mai stato utilizzato nell'uomo;
 - b) sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente secondo una motivata determinazione del Ministero della sanità o del Comitato etico locale, ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo



1998, pubblicato nella Gazzetta ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998.

ART. 4

(Domanda relativa all'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto)

1. La domanda, redatta in carta da bollo, relativa agli accertamenti di cui all'articolo 3, comma 1, deve essere inviata all'Istituto superiore di sanità, corredata di:
 - a) documentazione e, eventualmente, materiali pertinenti all'accertamento della qualità;
 - b) documentazione preclinica pertinente all'accertamento dell'efficacia;
 - c) documentazione preclinica pertinente all'accertamento della sicurezza;
 - d) programma di sperimentazione clinica di fase I;
 - e) ricevuta del versamento della tariffa prevista dal decreto ministeriale 6 marzo 1992 e successive modifiche;
 - f) copia della comunicazione delle determinazioni del Comitato etico locale o del Ministero della sanità nei casi previsti dall'articolo 3, comma 1, lettera b).
2. Con decreto del Ministro della sanità, su proposta del Direttore dell'Istituto superiore di sanità, sono adottate linee guida per agevolare la presentazione della documentazione di cui al comma 1. Il decreto è pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.
3. Copia della domanda, priva di allegati, deve essere trasmessa dal richiedente al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.



4. L'Istituto superiore di sanità comunica al richiedente, entro 10 giorni dal ricevimento della domanda, la data di avvenuta acquisizione della documentazione ed il numero di protocollo attribuito alla pratica.

ART. 5

(Accertamenti istruttori)

1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui all'articolo 4, comma 1, richiedendo, ove necessario, supplementi di documentazione o colloqui con esperti designati dal richiedente, formula un parere motivato sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:
 - a) alla valutazione della qualità del prodotto, anche mediante verifiche su campioni ove necessario;
 - b) alla valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica.
2. Il parere sull'ammissibilità indica, se del caso, i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione di fase I; esso è comunicato entro 60 giorni dalla data di cui all'art.4 comma 4 al Ministero della sanità ed al richiedente.
3. Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su pazienti oncologici, portatori di AIDS o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati in soggetti volontari sani, il parere sull'ammissibilità si riferisce esclusivamente all'avvio della sperimentazione del



farmaco; in tal caso le modalità dell'esecuzione del protocollo sono rimesse alle valutazioni dello sperimentatore.

4. Il termine di sessanta giorni è sospeso quando l'Istituto superiore di sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda, ad integrare la documentazione, o a partecipare ad una audizione.
5. La domanda decade se il richiedente non risponde entro il termine di un anno dalla data di ricevimento delle richieste dell'Istituto di cui al comma 4.

ART. 6

(Modifiche delle modalità di sperimentazione)

1. Qualora nel corso degli studi previsti dal piano clinico di fase I approvato, si ravvisi, sulla base dei risultati ottenuti, la necessità di modificare i limiti e le condizioni di cui all'art.5 comma 2, il richiedente trasmette all'Istituto superiore di sanità la relativa documentazione. L'Istituto superiore di sanità, comunica al richiedente e al Ministero della sanità le proprie determinazioni entro 30 giorni.

ART. 7

(Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione)

1. Per l'espletamento degli adempimenti di cui all'articolo 5 è istituita, presso l'Istituto superiore di sanità, la



Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I.

2. La Commissione, nominata dal Ministro della sanità, è composta dal Direttore dell'Istituto superiore di sanità, dal Direttore del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità, nonché da 6 esperti nelle materie di cui all'art.4 comma 1; 3 di tali esperti sono scelti tra personalità del mondo scientifico estranee al Ministero della sanità e all'Istituto. I direttori dell'Istituto superiore di sanità e del Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità possono nominare un delegato.
3. Il Ministro della sanità approva con decreto un elenco di ulteriori esperti che la Commissione consulta in casi specifici.
4. L'incarico dei Componenti di cui al comma 2 e degli esperti di cui al comma 3 è triennale e può essere rinnovato più volte per gli appartenenti all'Istituto superiore di sanità e per due volte per gli esterni.

ART. 8

(Lavori della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione)

1. La Commissione è presieduta dal direttore dell'Istituto superiore di sanità o dal suo delegato e si riunisce, su convocazione del presidente, almeno una volta al mese.
2. La Commissione si avvale di ulteriori esperti, scelti dall'elenco di cui all'art.7 comma 3.
3. Per la validità delle sedute è necessaria la presenza di almeno 5 componenti della Commissione, incluso il presidente o il suo delegato. La Commissione delibera a



maggioranza dei presenti. In caso di parità di voti prevale il voto del Presidente.

4. Ai componenti della Commissione di cui all'art.7 comma 2 e agli esperti di cui al comma 2 del presente articolo spetta un gettone di presenza il cui ammontare, a carico dell'Istituto superiore di sanità, è stabilito con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro del tesoro, del bilancio e della programmazione economica, non può essere inferiore a quello previsto per i componenti esterni del Comitato scientifico dell'Istituto superiore di sanità.

ART. 9

(Rapporto sui risultati)

1. Entro sei mesi dopo il completamento degli studi autorizzati il richiedente trasmette, per informazione, un rapporto completo sui risultati ottenuti all'Istituto superiore di sanità e al Ministero della sanità, Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, oltre che al Comitato Etico.

ART. 10

(Centri accreditati)

1. Le ricerche cliniche di fase I sul volontario sano potranno essere eseguite solo da parte dei centri accreditati presenti in un elenco redatto dal Dipartimento dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità.



ART. 11*(Abrogazioni)*

1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono abrogati i decreti ministeriali 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977, pubblicati, rispettivamente, nella Gazzetta ufficiale n. 216 del 9 agosto 1977 e n. 238 del 1° settembre 1977.

ART. 12*(Entrata in vigore)*

1. Ai sensi dell'articolo 20, comma 4, della legge 15 marzo 1997, n. 59, e successive modificazioni, il presente regolamento entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta ufficiale della Repubblica italiana.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana.

E' fatto obbligo, a chiunque spetti, di osservarlo e farlo osservare.



LINEE-GUIDA PREVISTE DALL'ART.4 COMMA 2 DELLO SCHEMA DI REGOLAMENTO PER LA SEMPLIFICAZIONE DELLE PROCEDURE PER LA VERIFICA E IL CONTROLLO DI NUOVI SISTEMI E PROTOCOLLI TERAPEUTICI SPERIMENTALI.

La documentazione relativa alla richiesta di avvio di studi clinici di fase I deve essere organizzata in varie parti, in accordo con le attuali regole della Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMEA) (Parte I, II e III). I contenuti della documentazione devono essenzialmente conformarsi alle linee guida redatte dall'EMEA per i vari argomenti: tali linee guida sono disponibili sul sito Internet http://www.eudra.org/en_home.htm. Per quanto riguarda i tipi di saggi e protocolli sperimentali devono essere tenute presenti eventuali linee guida emanate da organismi nazionali, o in loro assenza, sopranazionali (UE, OCSE, OMS, EMEA).

DOCUMENTAZIONE DI PARTE I

Pur considerando che si opera in un contesto di fase I, si ritiene che una presentazione della problematica da parte di esperti del proponente, strutturata sotto forma di "Expert Report" per la parte di Qualità (Parte II) e di Farmacotossicologia (Parte III) sia fondamentale ai fini di un corretto inquadramento dello studio proposto. La predisposizione degli "Expert Report" dovrebbe sostanzialmente seguire le relative linee guida europee.

DOCUMENTAZIONE DI PARTE II

Analogamente a quanto riportato per la Parte I, la documentazione chimico-farmaceutica e biologica deve essere impostata secondo quanto riportato attualmente a livello di normativa europea. Si ritiene pertanto importante suddividere



la documentazione in parti, da parte IIA a parte IIF, includendo nella parte IIQ altre informazioni e nella parte IIV tutti i dati relativi ai metodi di inattivazione/rimozione virale, ove pertinenti.

**DISPOSIZIONI PARTICOLARI PER CATEGORIE DI FARMACI RELATIVE
ALLA PARTE II**

Farmaci prodotti per sintesi chimica

A) DOCUMENTAZIONE

1. Prodotto farmaceutico

- a) Documentazione relativa alla composizione quali-quantitativa, alle caratteristiche tecnologiche ed ai dati di stabilità relativi al periodo di sperimentazione.
- b) Descrizione abbreviata del metodo di produzione.
- c) Descrizione del metodo convalidato per la determinazione quali-quantitativa di ciascun principio attivo e, ove rilevante, degli eccipienti.

2. Materie prime

- a) Documentazione dettagliata relativa alle caratteristiche chimiche, fisiche e di stabilità di ciascun principio attivo impiegato per la produzione del prodotto farmaceutico e definizione dello standard di riferimento. Qualora il principio attivo sia già descritto nella farmacopea di uno dei paesi aderenti allo spazio economico europeo di cui alla Legge 8 luglio 1993, n° 300 di Australia, Canada, Giappone, Nuova Zelanda e Stati Uniti d'America sarà sufficiente il riferimento alla farmacopea.
- b) Descrizione abbreviata del metodo di produzione del principio attivo.



- c) Documentazione relativa alle caratteristiche chimiche, fisiche e tecnologiche degli eccipienti. Qualora questi siano già descritti nella farmacopea di uno dei paesi aderenti allo spazio economico europeo di cui alla Legge 8 luglio 1993, n° 300 o di Australia, Canada, Giappone, Nuova Zelanda e Stati Uniti d'America sarà sufficiente il riferimento alla farmacopea.
- d) Descrizione dei metodi convalidati per la valutazione delle specifiche delle materie prime.

3. Certificati analitici

Certificati analitici relativi agli accertamenti eseguiti sui principi attivi, sugli eccipienti e sui prodotti farmaceutici.

B) CAMPIONI

Qualora se ne ravvisi la necessità e su richiesta dell'Istituto superiore di sanità devono essere forniti campioni del prodotto farmaceutico, di ciascun principio attivo impiegato, del relativo standard di riferimento, delle impurezze rilevanti e degli eccipienti, in quantità sufficiente per consentire gli accertamenti della composizione.

Saranno ammessi campioni provenienti dall'estero purché sia dichiarato il luogo di produzione ed essi siano stati prodotti e controllati in conformità alla documentazione sopra citata.

Farmaci costituiti da prodotti biologici

A) DOCUMENTAZIONE

Farmaci prodotti mediante tecnologia del DNA ricombinante

Per i prodotti ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante deve essere riportata documentazione relativa:



- alla strategia utilizzata per il clonaggio e l'espressione del gene;
- al controllo delle banche di cellule e/o vettore di espressione come descritto nella Farmacopea Ufficiale;
- ai controlli sulla produzione;
- alla caratterizzazione ed alla purezza del principio attivo e del prodotto finito nonché alla valutazione della sua attività biologica.

Deve inoltre essere fornita la descrizione e la convalida completa del processo di inattivazione/rimozione virale e quella della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da anticorpi monoclonali o da prodotti di linee cellulari continue

Per gli anticorpi monoclonali e per i principi attivi ottenuti da linee cellulari continue deve essere riportata tutta la documentazione descritta al punto precedente con l'eccezione, se del caso, della parte genetica. Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, deve essere presente nella documentazione fornita dimostrazione che le linee cellulari e gli animali eventualmente utilizzati nelle varie fasi del processo di sviluppo dell'anticorpo erano risultati privi di virus noti. Deve inoltre essere fornita la descrizione e la convalida completa del processo di inattivazione/rimozione virale e quella della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da estratti allergenici

Per gli estratti allergenici deve essere fornita una descrizione completa e dettagliata del processo di produzione, con particolare riguardo ai procedimenti di standardizzazione del prodotto e la sua stabilità. Qualora il processo di produzione includa delle fasi il cui scopo è quello di modificare l'estratto stesso per aumentarne l'efficacia e la



sicurezza, devono essere forniti i dettagli relativi alla riproducibilità di tali fasi.

Farmaci costituiti da vaccini

Per i vaccini virali, batterici e parassitari deve essere fornita una descrizione completa e dettagliata del procedimento di produzione, con particolare riguardo ai procedimenti di standardizzazione del prodotto e la sua stabilità e incluso, ove ciò è pertinente, il dettaglio delle varie fasi di inattivazione degli antigeni vaccinali o di inattivazione-attenuazione dei ceppi.

Farmaci costituiti da derivati da sangue e plasma umano

Per i prodotti ottenuti da sangue o plasma umano, deve essere riportata l'indicazione completa dell'origine del sangue o plasma umano e dei controlli sui donatori, nonché la descrizione e la convalida completa del processo produttivo, incluso l'aspetto della inattivazione/rimozione virale e quello della riproducibilità delle caratteristiche di qualità del prodotto.

Farmaci costituiti da prodotti per terapia genica e terapia cellulare somatica.

Per i prodotti intesi per terapia genica e terapia cellulare somatica, la documentazione richiesta è indicata nelle linee guida pubblicate sul Notiziario dell'Istituto superiore di sanità, consultabili anche sul sito Internet (www.iss.it), alle quali si riferisce la circolare n.8 del 10 luglio 1997 (Gazzetta ufficiale n.168 del 21 luglio 1997) ed eventuali successive modifiche.

B) CERTIFICATI ANALITICI

Certificati analitici relativi agli accertamenti eseguiti sui principi attivi, sugli eccipienti e sui prodotti farmaceutici devono essere inclusi nella documentazione.

C) CAMPIONI



Qualora se ne ravvisi la necessità e su richiesta dell'Istituto superiore di sanità devono essere forniti campioni del prodotto farmaceutico, di ciascun principio attivo impiegato, del relativo standard di riferimento, delle impurezze rilevanti e degli eccipienti, in quantità sufficiente per consentire gli accertamenti della composizione.

Saranno ammessi campioni provenienti dall'estero purché sia dichiarato il luogo di produzione ed essi siano stati prodotti e controllati in conformità alla documentazione sopra citata.

Farmaci contenenti prodotti di origine bovina

Per quanto concerne i prodotti di origine bovina eventualmente presenti come principio attivo, come eccipiente o comunque nel processo di produzione, si fa riferimento all'allegato del decreto ministeriale del 20 Gennaio 1999 ed eventuali successive modifiche.

DOCUMENTAZIONE DI PARTE III

Analogamente a quanto riportato per le Parti I e II, la documentazione : farmaco-tossicologica deve essere impostata secondo quanto riportato attualmente a livello di normativa europea. In particolare, dovrà essere presentata documentazione riguardante le parti IIIA, IIID, IIIF, IIIG e, laddove necessario, le parti IIIH e IIIQ.

Le sperimentazioni farmacologiche e tossicologiche riguardanti un medicinale di nuova istituzione sono costituite dalle seguenti parti.

A. DOCUMENTAZIONE FARMACOLOGICA

La documentazione farmacologica deve comprendere:



- 1) dati qualitativi e quantitativi relativi all'effetto farmacologico specifico del nuovo prodotto farmaceutico in vivo e, se del caso, in vitro, che giustifichino la richiesta della ricerca clinica di fase I in rapporto a determinate indicazioni terapeutiche.
- 2) dati relativi all'azione del nuovo medicinale sulle funzioni, organi e sistemi non direttamente interessati dall'effetto farmacologico specifico in vivo e, se del caso, in vitro.
- 3) Nel caso di associazioni a rapporto fisso, gli studi di farmacodinamica dovranno evidenziare effetti che configurino prospettive di uso clinico favorevoli.

Per quanto concerne i prodotti per terapia genica e terapia cellulare somatica si fa riferimento alle linee guida pubblicate sul Notiziario dell'Istituto superiore di sanità, come pubblicato nella circolare n.8 del 10 luglio 1997 (Gazzetta Ufficiale n.168 del 21 luglio 1997) e consultabili sul sito Internet (www.iss.it). Gli studi dovranno essere eseguiti con una preparazione identica a quella che verrà utilizzata negli studi clinici di fase I.

B. DOCUMENTAZIONE FARMACOCINETICA

Le indagini di farmacocinetica devono essere condotte tenendo in considerazione la via di somministrazione proposta per gli studi di fase I e devono comprendere studi dopo somministrazione singola e ripetuta e determinazione dei livelli plasmatici e se del caso assorbimento, distribuzione eliminazione e metabolismo.

C. DOCUMENTAZIONE TOSSICOLOGICA

La documentazione tossicologica deve essere redatta in modo conforme a quanto indicato dalle norme di Buona Pratica di Laboratorio, e deve comprendere:



1. Dati di tossicità dopo somministrazione unica (tossicità cosiddetta acuta).
2. Dati di tossicità dopo somministrazione ripetuta (tossicità cosiddetta a breve termine).

La durata dello studio deve seguire lo schema sottoindicato:

| Durata proposta per il trattamento nell'uomo | Durata minima degli studi di tossicità per somministrazioni ripetute nell'animale |
|--|---|
| Somministrazione unica e ripetuta fino a 2 settimane | 2 settimane |
| Somministrazioni ripetute fino a 4 settimane | 4 settimane |

3. Dati relativi all'azione mutagena.

Devono essere forniti i dati relativi ai seguenti due saggi in vitro da eseguirsi con e senza attivazione metabolica:

- A) test batterico di mutazioni geniche;
- B) test di aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero.

4. Dati sulla tollerabilità locale.

Questo studio è richiesto se pertinente.

La mancata presentazione di questi o altri saggi convenzionali e la loro eventuale sostituzione in saggi non convenzionali deve essere giustificata caso per caso.

D. ALTRE INFORMAZIONI.

Deve essere presentata ogni altra documentazione ritenuta utile per la definizione di eventuali rischi.

Per gli studi di farmacodinamica e farmacocinetica devono essere adeguatamente descritte le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche preconizzate, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-



effetto, o altre), in confronto con sostanze ad attività ben nota, salvo motivate eccezioni.

L'esposizione dei dati deve comprendere: la descrizione dei protocolli sperimentali, il numero delle prove, i risultati ottenuti nelle singole prove ed una appropriata valutazione statistica dei risultati.

Per quanto riguarda i dettagli dell'esecuzione dei vari studi di tossicologia si fa riferimento alle linee guida correnti (ICH, UE e OCSE).

Eventuali omissioni di alcuni aspetti della sperimentazione farmaco-tossicologica devono essere adeguatamente giustificate.

La parte III deve inoltre contenere una valutazione conclusiva dei dati che sostengono un rapporto favorevole beneficio rischio, che giustifichi la richiesta di esecuzione di uno studio di fase I.

PROGRAMMA GENERALE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI FASE I

La domanda di sperimentazione clinica deve essere corredata da un piano di sviluppo clinico. Il programma di attuazione del piano ed i relativi protocolli debbono essere redatti in modo conforme a quanto indicato dalle norme di Buona Pratica Clinica. Per le sperimentazioni di terapia genica e cellulare somatica si deve fare riferimento anche alle linee guida pubblicate sul Notiziario dell'Istituto superiore di sanità, consultabili anche sul sito Internet (www.iss.it), alle quali si riferisce la circolare n.8 del 10 luglio 1997 (Gazzetta ufficiale n.168 del 21 luglio 1997) ed eventuali successive modifiche.

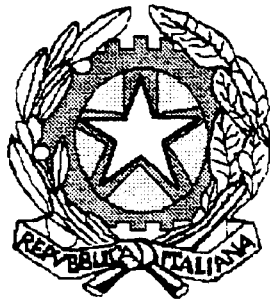
Si devono indicare gli obiettivi, la durata degli studi, il disegno ed il numero dei soggetti, i criteri di inclusione



ed esclusione, le dosi, la via di somministrazione, la durata del trattamento. Devono essere inoltre precisate le misure da adottare al fine di garantire la massima sicurezza per i soggetti volontari arruolati.

Per la sperimentazione di fase I di cui all'art. 5 comma 3 del "regolamento per la semplificazione delle procedure per la verifica ed il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali", verrà presentata solo una sinossi del protocollo di studio che si intende condurre.





Consiglio di Stato

SECRETARIATO GENERALE

N. 121/01

Roma, addi 14/5/01 2001

Risposta a nota del.....

N. Div.

D'ordine del Presidente,
mi prego di trasmettere
copia del parere numero
106/2001 emesso dalla
Sezione Consultiva per gli
Atti Normativi di questo
Consiglio sull'affare a
fianco indicato, in
conformità a quanto
disposto dall'art. 15 della
Legge 21 luglio 2000, n.
205.

OGGETTO

Schema di regolamento
governativo per la
semplificazione delle procedure
per la verifica e il controllo di
nuovi sistemi e protocolli
terapeutici sperimentali.

Allegati N.
.....

Presidenza Consiglio Minsitri

NUCLEO

ROMA

| |
|--|
| Numero per la compilazione della nota di rinvio delle procedure |
| |
| ARRIVO 1007 <u>826</u> |

IL SEGRETARIO GENERALE
Gia velle *S. Caporali*



CONSIGLIO DI STATO

Sezione Consultiva per gli Atti Normativi

Adunanza del 23 Aprile 2001

N. della Sezione: 106/2001

OGGETTO:

Schema di regolamento governativo per la semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

La Sezione

Vista la relazione n. 683/2001/NSNP del 3 aprile 2001, pervenuta il successivo 13 aprile, con la quale la Presidenza del Consiglio dei Ministri (Nucleo per la semplificazione delle norme e delle procedure) ha chiesto il parere in merito allo schema di regolamento indicato in oggetto;

Esaminati gli atti e udito il relatore ed estensore Cons. Donato Marra;

PREMESSO e CONSIDERATO:

Secondo quanto riferisce l'Amministrazione, lo sviluppo di un nuovo farmaco prevede una serie di studi successivi che sono stati suddivisi dalla comunità scientifica internazionale in tre grandi gruppi:

- a) sperimentazione preclinica;
- b) sperimentazione clinica pre-registrativa, che prevede in successione:
 - studi clinici di fase I;
 - studi clinici di fase II;
 - studi clinici di fase III;
- c) sperimentazione clinica post-registrazione (studi clinici di fase IV) e farmacovigilanza.

Fra le valutazioni tecnico-scientifiche che precedono l'avvio degli studi clinici, la maggiore attenzione è rivolta alla tollerabilità del nuovo composto sull'uomo, allo scopo di garantire la sicurezza dei soggetti da arruolare nello studio. Gli studi di fase I rappresentano la prima somministrazione del nuovo farmaco sull'uomo ed hanno una notevole rilevanza sul piano scientifico: l'obiettivo principale di questa fase della sperimentazione clinica è la prima definizione dei limiti di tollerabilità/tossicità del nuovo farmaco e del suo destino nell'organismo umano. Queste informazioni sono indispensabili sia per identificare gli effetti tossici da sovradosaggio sull'uomo che per programmare gli studi clinici successivi, in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare. Essi consentono anche l'acquisizione di dati preliminari di attività farmacologica e, in alcuni casi, di efficacia sull'uomo. I protocolli prevedono l'arruolamento di un numero ridotto di soggetti (massimo 80-100), studiati in modo molto accurato ed approfondito. I limiti di sicurezza d'uso del nuovo farmaco per questi studi sono estrapolati dai dati degli studi di tossicità sugli animali, e variano in funzione della categoria terapeutica di appartenenza del composto; infatti, ad esempio, l'accettabilità dei rischi è maggiore per i farmaci antitumorali (che presentano una tossicità intrinseca) rispetto a quelli antinfluenzali.

Per questi motivi, non è quasi mai possibile definire un protocollo unico *ad initio* per gli studi clinici di fase I. Infatti, è previsto l'arruolamento di coorti in successione a partire da una dose iniziale, prevedibilmente priva di effetti tossici e somministrata per un periodo limitato, successivamente aumentata fino ad individuare le dosi massime erogabili ed i tempi massimi di trattamento.

I prodotti oggetto della richiesta di sperimentazione clinica in Italia possono essere classificati in due categorie:

- a) prodotti mai studiati sull'uomo, da considerare "non noti" per ciò che concerne i limiti di sicurezza d'impiego sull'uomo, che sono stati definiti: prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- b) prodotti che sono stati oggetto di studi clinici in paesi esteri, per i quali, quindi, sono disponibili informazioni sulla tollerabilità sull'uomo.

I prodotti farmaceutici di nuova istituzione (primo caso) debbono essere sottoposti all'accertamento della composizione e della innocuità da parte dell'Istituto superiore di sanità, come previsto dall'articolo 1, comma 1 lettera c) del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, con le modalità disciplinate dal decreto del 28 luglio 1977 (Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di prima istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo), rettificato con successivo decreto 25 agosto 1977. Tale decreto ha istituito presso l'Istituto la commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. Quest'ultima è formata oltre che da direttore dell'Istituto e dal direttore e da due funzionari del competente dipartimento del Ministero della sanità, dai rappresentanti di 8 laboratori dell'Istituto, identificati con il decreto del 28 luglio 1977 (rettificato con successivo decreto del 9 maggio 1986). La domanda è presentata al Ministero della sanità, mentre copia della stessa, unitamente alla documentazione viene inviata direttamente all'Istituto superiore di sanità.

Successivamente, la commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione provvede all'assegnazione della pratica ai laboratori di competenza. Il decreto ministeriale n. 331 del 9 maggio 1995 (Regolamento di attuazione degli articoli 2 e 4 della legge 7 agosto 1990, n. 241, riguardanti i termini di completamento ed i responsabili dei procedimenti imputati alla competenza degli organi dell'amministrazione dell'Istituto

superiore di sanità) prevede il completamento dell'istruttoria da parte dei laboratori entro 60 giorni. Il parere emesso dalla commissione dell'Istituto è inviato al Ministro della sanità per il seguito di competenza. Il Ministero, in assenza del Comitato etico nazionale previsto dai decreti ministeriali 18 marzo 1998 (Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici e Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche) sottopone il parere alla Commissione unica del farmaco (previo esame della sottocommissione CUF "Sperimentazioni cliniche") prima di inviare le proprie determinazioni al richiedente.

Qualora, invece, il prodotto sia già noto (secondo caso) la documentazione prodotta deve essere sottoposta ad una sorta di "giudizio di delibazione", per verificare se i risultati degli studi eseguiti negli altri Paesi siano sufficienti a definirne la qualità e la sicurezza dell'impiego nell'uomo, in funzione delle condizioni previste per la sperimentazione clinica. Se l'esito è positivo, la sperimentazione potrà essere avviata senza gli accertamenti dell'Istituto. Tale prassi, consolidatasi nel tempo, trova riferimento nel citato decreto 28 luglio 1977 ed è richiamata dall'Amministrazione con propria circolare n. 8 del 10 luglio 1977. Il decreto ministeriale 27 aprile n. 1992, parzialmente abrogato e sostituito dai decreti ministeriali 18 marzo e 15 settembre 1998, prescrive che il giudizio di delibazione, insindacabile, ed il protocollo sperimentale vengano sottoposti al Comitato etico locale dove opera il ricercatore principale della sperimentazione e, in particolare casi, al Comitato etico nazionale del Ministero della sanità.

Lo schema di regolamento in esame è stato predisposto ai sensi del comma 8 dell'articolo 20 della legge 15 marzo 1997, n. 59 (allegato 1, n. 111) al fine di aggiornare e semplificare le procedure relative all'attività svolta dall'Istituto superiore di sanità nella formulazione del parere richiesto ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c) del d.P.R. 21 settembre 1994, n. 754, sostituendo i due decreti ministeriali 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977, superati anche sotto il profilo del raggiungimento degli obiettivi propri della fase I della

sperimentazione clinica e della documentazione tecnica da presentare a corredo della domanda.

Sul testo trasmesso dalla presidenza del Consiglio dei Ministri è stato acquisito il parere del Consiglio superiore di sanità, sulla base del quale, nonché delle osservazioni espresse dalla direzione generale della valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, il Ministero della sanità ha elaborato, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, un testo che presenta alcune modifiche rispetto a quello che ha costituito oggetto della preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri del 26 gennaio 2001.

La Sezione, nell'esprimere parere favorevole al testo trasmesso, raccomanda l'accoglimento di alcune delle proposte di modifica desumibili dal confronto con il testo che ha ottenuto il definitivo parere favorevole del Consiglio superiore di sanità, di seguito precisate:

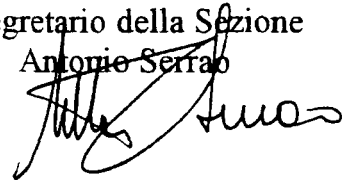
- a) necessità di tener conto delle valutazioni del comitato etico, in ordine alle modalità di esecuzione del protocollo di sperimentazione, che il Ministero della sanità ritiene essenziale ai fini della formazione del concerto;
- b) opportunità di aprire, nella misura che l'Amministrazione valuterà, anche la composizione ordinaria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I all'apporto di esperti esterni all'Istituto superiore di sanità, come anche di mantenere in capo al Ministero la competenza alla nomina della stessa, eventualmente su proposta del direttore dell'Istituto, in considerazione della rilevanza dei compiti attribuiti alla commissione e degli auspicati collegamenti con il più ampio mondo della ricerca scientifica: non ostano alla suddetta modifica insormontabili ostacoli di ordine finanziario, considerato anche che non sussistono vincoli legislativi in ordine alla composizione della Commissione;

- c) prevedere che il rapporto sui risultati della sperimentazione venga inviato anche al Comitato etico;
- d) prevedere un'apposita norma che indichi le disposizioni abrogate, ancorché non di rango legislativo.

P.Q.M.

Esprime parere favorevole, con le suesposte osservazioni.

Per estratto dal verbale
Il Segretario della Sezione
Antonio Serrao



Visto
Il Presidente della Sezione
Corrado Calabrò

