

DECRETO LEGISLATIVO 6 novembre 2007, n. 200.

**Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.**

## IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la legge 25 gennaio 2006, n. 29, recante disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee - Legge comunitaria 2005, ed in particolare l'articolo 1 e l'allegato B;

Vista la direttiva 2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica dei medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, recante regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica ed il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali;

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni, recante attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica), relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 27 luglio 2007;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nella seduta del 20 settembre 2007;

Acquisiti i pareri espressi dalle competenti Commissioni della Camera dei deputati;

Considerato che la competente Commissione del Senato della Repubblica non ha espresso il proprio parere nei termini previsti;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 23 ottobre 2007;

Sulla proposta del Ministro per le politiche europee e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze, dello sviluppo economico e per gli affari regionali e le autonomie locali;

E M A N A

il seguente decreto legislativo:

### Capo I

## DEFINIZIONI E CAMPO DI APPLICAZIONE

### Art. 1.

#### Definizioni

1. Ai fini del presente decreto valgono le seguenti definizioni:

a) AIC: autorizzazione all'immissione in commercio a norma del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

b) AIFA: Agenzia italiana del farmaco, istituita dall'articolo 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

c) buona pratica clinica (Good Clinical Practice o GCP) (o norme di buona pratica clinica): insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani;

d) Comitato etico: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato; che svolga i compiti di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alle norme di buona pratica clinica definite nell'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997 e al decreto del Ministro della salute in data 12 maggio 2006, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 194 del 22 agosto 2006;

e) dossier per lo sperimentatore: raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'essere umano;

f) Ispettorato GCP: Ispettorato di cui all'articolo 15, comma 8, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che svolge i compiti richiamati al medesimo articolo 15 e che si identifica con l'«Ufficio attività ispettive di buona pratica clinica (GCP) sulle sperimentazioni dei medicinali, follow up delle ispezioni, promozione di norme e linee guida di buona pratica clinica, mutuo riconoscimento nel settore; ispezioni di farmacovigilanza», di cui alla delibera dell'Agenzia italiana del farmaco 19 maggio 2005, n. 13, recante regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 149 del 29 giugno 2005;

g) ispezioni: svolgimento da parte degli Uffici Ispettivi dell'AIFA o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti ai fini della verifica della conformità al presente decreto, alle norme di buona pratica clinica e alle altre norme vigenti nel settore delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione o presso le strutture di organizzazione di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati dall'AIFA e dalle altre autorità sopra richiamate;

h) medicinale sperimentale: 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione;

i) Paesi terzi: Paesi non appartenenti all'Unione europea;

l) paziente: soggetto affetto da patologia o che comunque si trovi, anche solo temporaneamente, in uno stato di sofferenza fisica o psichica o di modificazione dei normali parametri fisiologici tale da determinare sofferenza fisica o psichica o rischi per la salute;

m) promotore: una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica;

n) sperimentatore: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro;

o) sperimentazione clinica: qualsiasi studio sull'essere umano finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non, effettuata in un unico centro o in più centri, in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea o in Paesi terzi;

p) sperimentazione non interventistica: uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio ove l'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, rientra nella normale pra-

tica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio, e nella quale ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio;

q) sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali: sperimentazioni promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali;

r) sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali: sperimentazioni cliniche che presentino i requisiti di cui all'articolo 1, comma 2, lettere a), b), c) e d) del decreto del Ministro della salute in data 17 dicembre 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del 22 febbraio 2005;

s) uffici ispettivi: l'Ispettorato di cui alla lettera f), nonché «l'Ufficio attività ispettive di buona pratica di fabbricazione (GMP) sulla produzione dei medicinali, dei gas medicinali e coordinamento con l'ISS per gli adempimenti ispettivi sui centri ematologici, mutuo riconoscimento nel settore» e «l'Unità dirigenziale con funzioni ispettive sulla produzione delle materie prime finalizzate alla produzione dei medicinali» di cui alla citata delibera dell'Agenzia italiana del farmaco 19 maggio 2005, n. 13.

## Art. 2.

### *Campo di applicazione*

1. Il presente decreto legislativo, con riferimento ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione, stabilisce:

a) i principi di buona pratica clinica e le linee guida dettagliate conformi a tali principi, previsti dall'articolo 1, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per la progettazione, la conduzione, la registrazione e la comunicazione degli esiti di sperimentazioni cliniche sull'essere umano di tali medicinali, al fine di assicurare la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa;

b) i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione di tali medicinali, previsti dall'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

c) le indicazioni dettagliate sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, sull'archiviazione, sulla idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione previste dall'articolo 15, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

2. Il presente decreto legislativo non si applica alle sperimentazioni non interventistiche.

*Capo II*

BUONA PRATICA CLINICA NELLA PROGETTAZIONE, CONDUZIONE, REGISTRAZIONE E COMUNICAZIONE DEGLI ESITI DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

## SEZIONE I

*Buona pratica clinica*

## Art. 3.

*Principi di buona pratica clinica*

1. La tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione prevale sugli interessi della scienza e della società.

2. Prima che una sperimentazione abbia inizio, devono essere valutati rischi e inconvenienti prevedibili rispetto al beneficio atteso sia per il singolo soggetto della sperimentazione, sia per la collettività. Una sperimentazione può essere iniziata e continuata solamente se i benefici previsti giustificano i rischi.

3. Le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità alla Dichiarazione di Helsinki sui principi etici per le sperimentazioni mediche sugli esseri umani, adottata dall'Assemblea generale dell'Associazione medica mondiale, (1996) e nel rispetto delle norme di buona pratica clinica e delle disposizioni normative applicabili.

4. Prima che il soggetto sia sottoposto a sperimentazione è necessario acquisirne il consenso libero, specifico ed informato.

5. Le sperimentazioni cliniche devono essere valide dal punto di vista scientifico, descritte in un protocollo chiaro e dettagliato e guidate dai principi etici in tutti i loro aspetti.

6. Le informazioni cliniche e non cliniche, che siano disponibili su un farmaco in fase di sperimentazione, devono essere adeguate a giustificare la sperimentazione clinica in progetto.

7. La sperimentazione deve essere condotta in conformità al protocollo che abbia preventivamente ricevuto il parere favorevole di un comitato etico indipendente e che definisca, tra l'altro, i criteri di inclusione ed esclusione dei soggetti della sperimentazione clinica, il monitoraggio e gli aspetti concernenti la pubblicazione dei dati. Lo sperimentatore e il promotore tengono conto di tutte le indicazioni relative all'avvio e alla realizzazione della sperimentazione clinica espresse dal Comitato etico e dall'Autorità competente.

8. Chiunque conduca o partecipi alla realizzazione della sperimentazione deve essere qualificato, in base alla sua istruzione, formazione ed esperienza, ad eseguire i propri compiti.

9. Devono essere attuati sistemi con procedure prefissate e da osservare per garantire la qualità di ogni singolo aspetto della sperimentazione.

10. Tutte le informazioni sulla sperimentazione clinica devono essere registrate, trattate e conservate in modo tale da poter essere comunicate, interpretate e verificate in modo preciso.

11. Deve essere garantita la riservatezza dei documenti che potrebbero identificare i soggetti, rispettando le regole di riservatezza e confidenzialità previste dalle disposizioni normative applicabili.

12. Le cure mediche prestate ai soggetti in sperimentazione e le decisioni di natura medica prese nel loro interesse ricadono sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato o, se del caso, di un odontoiatra qualificato.

13. I prodotti in sperimentazione devono essere preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle norme di buona fabbricazione applicabili. Essi devono essere impiegati secondo quanto prescritto dal protocollo approvato.

## Art. 4.

*Osservanza della buona pratica clinica*

1. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza, devono essere progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica di cui all'articolo 3.

2. Le linee guida dettagliate di buona pratica clinica per le sperimentazioni a fini industriali, da osservare ai sensi dell'articolo 1, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche, sono quelle stabilite dal presente decreto legislativo e dall'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n 191 del 18 agosto 1997.

3. Le sperimentazioni a fini non industriali debbono seguire le linee dettagliate di buona pratica clinica di cui al presente decreto legislativo, tenendo conto di quanto specificato nell'allegato 1 al richiamato decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997.

## SEZIONE II

*Comitato etico*

## Art. 5.

*Comitato etico*

1. Ciascun Comitato etico, di cui all'articolo 6 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, fatta salva la normativa delle Regioni e delle Province autonome, adotta le norme procedurali necessarie all'osservanza dei requisiti stabiliti nel medesimo decreto legislativo, ed in particolare negli articoli 6, 7 e 8, nonché necessarie all'applicazione di quanto stabilito dal decreto del Ministro della salute in data 12 maggio 2006.

2. I Comitati etici devono, in ogni caso, conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica di cui al Capo IV per almeno sette anni dopo il completamento della sperimentazione stessa.

3. Parte integrante dei compiti dei Comitati etici è la trasmissione delle informazioni alle Autorità competenti e all'Osservatorio nazionale sulle sperimentazioni di cui all'articolo 11, comma 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

## SEZIONE III

*Promotore*

## Art. 6.

*Promotore*

1. Con decreto del Ministro della salute, su proposta dell'AIFA e sentite le associazioni di categoria, da emanarsi entro 180 giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere in possesso i promotori delle sperimentazioni a fini industriali, per l'esercizio delle attività da loro direttamente svolte in Italia in qualità di promotori, necessari ai fini della garanzia della qualità delle sperimentazioni.

2. Il possesso dei requisiti minimi di cui al comma 1, nonché quelli di cui al decreto del Ministro della salute previsto dall'articolo 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, è attestato dal promotore mediante autocertificazione presentata al Comitato etico insieme alla domanda a fini dell'espressione dei pareri di cui agli articoli 6 e 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

3. Il promotore può delegare in tutto o in parte le sue funzioni connesse con la sperimentazione, a una società, a un'istituzione o a un'organizzazione in possesso dei requisiti di cui al decreto del Ministro della salute previsto dall'articolo 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Il promotore può altresì delegare una parte delle sue funzioni ad una persona fisica, purché in possesso dei requisiti minimi previsti, per le funzioni equivalenti, dal suddetto medesimo decreto ministeriale. In tutti i casi il promotore conserva la responsabilità di garantire che la realizzazione delle sperimentazioni e i dati finali generati dalle medesime soddisfino le disposizioni del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, del presente decreto e delle norme di buona pratica clinica di cui all'allegato I del decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997.

4. I Comitati etici verificano che la sperimentazione presentata ai sensi del decreto del Ministro della salute in data 17 dicembre 2004 non sia sperimentazione ai fini industriali. In tale caso gli oneri connessi con tale sperimentazione sono a carico del promotore.

5. La medesima persona può contemporaneamente svolgere il ruolo di promotore e di sperimentatore nel caso in cui lavori alle dipendenze delle strutture di cui all'articolo 1, comma 2, lettera a), del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, e limitatamente ai casi in cui svolga il ruolo di promotore di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei propri compiti istituzionali.

6. Per le sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente decreto non sono consentiti accordi di carattere economico diretti tra il promotore e lo sperimentatore. Tali accordi possono essere stipulati solo con l'amministrazione della struttura ove opera lo sperimentatore.

## SEZIONE IV

*Dossier per lo sperimentatore*

## Art. 7.

*Dossier per lo sperimentatore*

1. Il dossier per lo sperimentatore, di cui all'articolo 2, comma 1, lettera g), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, deve contenere almeno le informazioni relative alle tematiche elencate nel paragrafo 7 dell'allegato I al decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997, da presentare in forma concisa, semplice, obiettiva, equilibrata e non pubblicitaria, in modo tale da consentire allo sperimentatore clinico o al potenziale sperimentatore, nonché al Comitato etico di comprenderle e di effettuare una valutazione imparziale, sotto il profilo dei rischi e benefici, dell'adeguatezza della sperimentazione clinica in progetto.

2. Il comma 1 si applica anche ad ogni aggiornamento del dossier per lo sperimentatore.

3. Se il medicinale in fase di sperimentazione è provvisto di una AIC, il riassunto delle caratteristiche del prodotto può sostituire il dossier per lo sperimentatore, fatta salva la necessità di integrare tale riassunto con le informazioni riguardanti ogni eventuale ulteriore uso diverso da quello previsto nel provvedimento di AIC.

4. Il dossier per lo sperimentatore è convalidato e aggiornato dal promotore almeno una volta l'anno.

*Capo III*

## PRODUZIONE E IMPORTAZIONE

## Art. 8.

*Autorizzazione alla produzione e all'importazione*

1. L'autorizzazione di cui all'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che viene rilasciata conformemente a quanto previsto dal titolo IV del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, deve essere richiesta per la fabbricazione totale o parziale dei medicinali in fase di sperimentazione ivi comprese le operazioni di divisione e di confezionamento primario e secondario e di presentazione. L'autorizzazione è necessaria anche nei casi in cui i prodotti fabbricati siano destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione deve essere richiesta anche per l'importazione in Italia da Paesi terzi.

3. L'autorizzazione di cui al primo periodo del comma 1, non è richiesta per le attività di seguito elencate quando vengono effettuate nelle strutture autorizzate alla sperimentazione e sempre che i medicinali in fase di sperimentazione siano destinati ad essere utilizzati esclusivamente in tali strutture:

a) ricostituzione prima dell'uso, se effettuata da farmacisti o da personale autorizzato a tale operazione nell'ambito della normale attività clinica;

b) operazioni di confezionamento primario, secondario, e di presentazione se effettuate da farmacisti nel

rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

c) operazioni di preparazione di medicinali, effettuate da farmacisti nel rispetto delle norme di buona preparazione in farmacia secondo la vigente Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana che non richiedano particolari procedimenti di fabbricazione o imballaggio, che siano realizzate con specialità medicinali provviste di AIC, fabbricate o importate in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, che siano condotte su pazienti aventi le medesime caratteristiche di quelle previste dall'indicazione specificata nell'AIC.

4. Nei casi di cui al comma 3, lettere b) e c), il farmacista provvede a redigere il rendiconto di preparazione per ciascun lotto.

#### Art. 9.

##### *Domanda di autorizzazione*

1. Per ottenere l'autorizzazione alla fabbricazione o all'importazione, il richiedente deve presentare domanda all'AIFA, allegando i relativi documenti e specificando:

a) le tipologie di medicinali e le forme farmaceutiche che si intendono fabbricare o importare;

b) le operazioni di fabbricazione o importazione;

c) il procedimento di fabbricazione, quando necessario, ed in particolare nel caso di inattivazione di agenti virali o non convenzionali;

d) il luogo in cui i prodotti saranno fabbricati ovvero i locali adatti e sufficienti di cui dispone per la loro fabbricazione o per le attività connesse all'importazione, nonché le attrezzature tecniche, gli impianti di controllo e le modalità di produzione di cui si avvale, in conformità alle disposizioni del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 relative alla fabbricazione, al controllo e all'immagazzinamento dei prodotti;

e) il nominativo di almeno una persona qualificata di cui dispone in modo permanente e continuativo a norma dell'articolo 13, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e i riferimenti del relativo decreto di idoneità.

2. Ai sensi della lettera a) del comma 1 per «tipologie di medicinali» si intendono: prodotti derivati dal sangue o dal plasma umano, prodotti immunologici, prodotti per la terapia genica e cellulare somatica, prodotti di biotecnologia, prodotti estratti dall'uomo o da animali, prodotti vegetali, prodotti omeopatici, prodotti radiofarmaceutici e prodotti contenenti principi attivi di origine chimica.

#### Art. 10.

##### *Rilascio dell'autorizzazione*

1. L'AIFA rilascia l'autorizzazione entro 90 giorni dal giorno in cui riceve una domanda completa solo dopo che l'esattezza dei dati forniti dal richiedente in

conformità all'articolo 9, sia stata verificata mediante una ispezione di buona pratica di fabbricazione di cui all'articolo 53, comma 1, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

2. L'AIFA può richiedere ulteriori informazioni sui dati forniti a norma dell'articolo 9, comma 1, incluse le informazioni riguardanti la persona qualificata a disposizione del richiedente di cui all'articolo 9, comma 1, lettera e). Nel caso in cui l'AIFA eserciti tale facoltà, il termine di cui al comma 1 è sospeso fino alla presentazione delle informazioni richieste.

#### Art. 11.

##### *Specifiche dell'autorizzazione*

1. Per garantire l'osservanza dei requisiti di cui all'articolo 9 l'autorizzazione può essere vincolata al rispetto di taluni obblighi imposti all'atto del suo rilascio o successivamente.

2. L'autorizzazione si applica soltanto ai locali indicati nella domanda e alle tipologie di medicinali e alle forme farmaceutiche indicati nella medesima a norma dell'articolo 9, comma 1, lettera a).

#### Art. 12.

##### *Obblighi del titolare dell'autorizzazione*

1. Il titolare dell'autorizzazione è tenuto a:

a) disporre di personale addetto alla fabbricazione e ai controlli che risponda ai requisiti di cui al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

b) non cedere medicinali in fase di sperimentazione o autorizzati al commercio, se non in conformità con la legislazione vigente;

c) informare previamente l'AIFA di qualsiasi modifica che intenda apportare ai dati forniti a norma dell'articolo 9, comma 1;

d) informare immediatamente l'AIFA, allorché sia stato improvvisamente necessario procedere alla sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 13, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

e) consentire in qualsiasi momento al personale ispettivo dell'AIFA l'accesso ai suoi locali;

f) mettere a disposizione della persona qualificata tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;

g) conformarsi ai principi e alle linee direttrici fissati dal diritto comunitario per la buona pratica di fabbricazione.

#### Art. 13.

##### *Modifiche dell'autorizzazione*

1. Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda la modifica dei dati di cui all'articolo 9, comma 1, la durata del relativo procedimento non deve superare i trenta giorni. In casi di rilevanza dei dati modificati tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.

## Art. 14.

*Sospensione o revoca dell'autorizzazione*

1. L'AIFA sospende o revoca, in tutto o in parte, l'autorizzazione alla fabbricazione se il titolare dell'autorizzazione non adempie in un qualsiasi momento alle relative disposizioni.

## Art. 15.

*Farmacie ospedaliere autorizzate alla produzione*

1. Ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le farmacie operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, sono autorizzate, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'articolo 13, comma 2, del medesimo decreto legislativo, alla produzione di medicinali sperimentali, con esclusione di medicinali per terapia genica, cellulare o contenenti organismi geneticamente modificati e con l'esclusione dei radiofarmaci di cui al successivo articolo 16, purché:

a) il farmacista responsabile della produzione abbia svolto attività pratica di preparazione di medicinali per almeno 2 anni in farmacia ospedaliera e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, commi 3, lettera a), e 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

b) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;

c) detti medicinali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tale caso, ceduti senza fini di lucro;

d) detti medicinali siano prodotti in conformità alle norme di buona preparazione in farmacia, secondo la vigente edizione della Farmacopea ufficiale della Repubblica italiana;

e) il responsabile legale delle istituzioni ove operano le suddette farmacie, trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma, almeno 60 giorni prima dell'avvio di tale produzione.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 si applica anche all'importazione di medicinali, purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo, e purché il farmacista responsabile della produzione di cui al comma 1, lettera a), si assuma la responsabilità:

a) dei compiti previsti dall'articolo 13, commi 3, lettere a), b), e c), e 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;

b) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

c) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso farmacista responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

3. L'AIFA può disporre le ispezioni di cui all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di farmacia ospedaliera che non posseda uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per dette farmacie l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.

4. Nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

## Art. 16.

*Laboratori pubblici per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare autorizzati alla produzione*

1. Ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, i laboratori per la preparazione di radiofarmaci per medicina nucleare operanti in strutture ospedaliere pubbliche o ad esse equiparate, nonché in Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, sono autorizzati, con il presente decreto, anche in assenza di quanto previsto dall'articolo 13, comma 2, del medesimo richiamato decreto legislativo, alla produzione di radiofarmaci sperimentali, purché:

a) il responsabile della produzione sia in possesso dei requisiti previsti dalle norme vigenti per la preparazione dei radiofarmaci e si assuma la responsabilità della produzione di cui al presente articolo, nonché dello svolgimento dei compiti attribuiti alla persona qualificata ai sensi dell'articolo 13, commi 3, lettera a), e 4, escluso il secondo periodo, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

b) il laboratorio per la produzione di radiofarmaci sia autorizzato conformemente alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci non sperimentali;

c) i radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per sperimentazioni non a fini industriali;

d) detti radiofarmaci sperimentali siano utilizzati esclusivamente per soggetti in trattamento nella struttura di appartenenza o presso altre strutture partecipanti alla stessa sperimentazione multicentrica in Italia e, in tal caso, ceduti senza fini di lucro;

e) detti radiofarmaci sperimentali siano prodotti in conformità alle norme vigenti per la preparazione di radiofarmaci;

f) il responsabile legale delle istituzioni ove operano i suddetti laboratori trasmetta all'AIFA una dichiarazione attestante il possesso dei requisiti di cui al presente comma almeno 60 giorni prima dell'avvio di tali produzioni.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 si applica anche all'importazione di radiofarmaci sperimentali, purché, per le parti applicabili, siano rispettati i requisiti di cui al comma 1 medesimo ed il responsabile di cui al comma 1, lettera a), si assuma la responsabilità:

a) dei compiti previsti dall'articolo 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, per le parti applicabili;

b) dei compiti previsti dall'articolo 68, comma 3, secondo periodo, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;

c) di ottenere da struttura specificatamente autorizzata ai sensi dell'articolo 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, un rilascio di lotto a seguito di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la qualità di quanto importato, nei casi in cui lo stesso responsabile non abbia ottenuto la documentazione attestante che i medicinali importati siano stati prodotti e controllati secondo i requisiti almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.

3. Fatta salva la vigilanza sui laboratori di preparazione di radiofarmaci, attribuita dalle norme vigenti agli organi del Servizio sanitario nazionale competenti per territorio, potranno anche essere disposte ispezioni da parte dell'AIFA ai sensi dell'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, al fine di verificare il possesso dei requisiti di cui al presente articolo ed il mantenimento di detti requisiti. In caso di laboratorio che non possieda uno o più dei suddetti requisiti, l'AIFA sospende per detti laboratori l'autorizzazione di cui al presente articolo, per un periodo di tempo da 6 mesi a 12 mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai richiamati requisiti.

4. Nessuna spesa o tariffa è dovuta dalle strutture pubbliche o ad esse equiparate di cui al presente articolo per le eventuali ispezioni o autorizzazioni di cui al presente decreto.

#### Capo IV

### IL FASCICOLO PERMANENTE DELLA SPERIMENTAZIONE E L'ARCHIVIAZIONE

#### Art. 17.

##### *Fascicolo permanente della sperimentazione*

1. Il fascicolo permanente della sperimentazione previsto dall'articolo 15, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, è costituito dai documenti essenziali che consentono l'effettuazione della sperimentazione clinica e la valutazione della qualità dei dati conseguiti e, qualora sia formato e conservato in modalità informatica, è conforme agli articoli 20 e 22 del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82. Detti documenti devono dimostrare se lo sperimentatore e il promotore hanno

adempiuto ai principi e alle linee guida dettagliate relative alla buona pratica clinica, di cui al presente decreto legislativo e di cui all'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997, fatto salvo quanto previsto dal decreto del Ministro della salute in data 17 dicembre 2004, nonché a tutte le norme applicabili, in particolare, all'allegato 1 al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e alle norme autorizzative della sperimentazione di cui al richiamato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

2. Il fascicolo permanente della sperimentazione fornisce le basi per il controllo da parte del responsabile della verifica della qualità individuato dal promotore e per l'ispezione da parte dell'AIFA.

3. Il contenuto dei documenti essenziali deve essere adeguato al carattere specifico di ciascun periodo temporale in cui si svolge la sperimentazione clinica.

4. Con provvedimento del Direttore generale dell'AIFA vengono stabilite linee guida supplementari per specificare il contenuto di tali documenti, tenuto conto, anche delle linee guida della Commissione europea in materia.

5. La conduzione di sperimentazioni in difformità da quanto previsto dalle norme di cui al comma 1, comprese quelle relative alla autorizzazione dei siti ove venga compiuta qualsiasi attività connessa con la sperimentazione, nonché l'inadeguatezza o la mancanza della documentazione di cui al presente capo, comportano la non utilizzabilità dei risultati delle sperimentazioni ai fini dell'AIC.

#### Art. 18.

##### *Conservazione dei documenti essenziali*

1. Fatto salvo quanto previsto per i titolari di AIC dal decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e relativi allegati, il promotore e lo sperimentatore devono conservare i documenti essenziali relativi alla sperimentazione clinica per almeno sette anni dal completamento della medesima; debbono conservarli per un periodo più lungo qualora ciò sia richiesto da altre norme applicabili o da un accordo tra il promotore e lo sperimentatore.

2. I documenti essenziali devono essere archiviati in modo da poter essere facilmente messi a disposizione delle autorità competenti qualora queste li richiedano.

3. I dati originali di una sperimentazione clinica devono essere registrati e conservati in cartella clinica; qualora tali cartelle per soggetti ambulatoriali non siano previste dalla prassi della struttura o dell'ambulatorio sede della sperimentazione, le stesse dovranno essere predisposte ai fini del presente articolo. Tali disposizioni si applicano a tutte le fasi delle sperimentazioni cliniche, comprese le bioequivalenze e biodisponibilità.

4. Le cartelle cliniche di cui al comma 3 devono essere custodite per il periodo massimo di tempo previsto dalla struttura sanitaria o dallo studio medico, comunque per non meno del periodo di cui al comma 1.

5. Le spese relative alle attività di cui al presente articolo non devono comportare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

6. In caso di sperimentazione condotta in strutture di Paesi terzi, i cui risultati vengono presentati per l'AIC in Italia, dette strutture devono possedere requisiti almeno equivalenti a quelli previsti per le strutture italiane, da dimostrare anche tramite la documentazione di cui al presente Capo, in mancanza dei quali i risultati delle sperimentazioni non possono essere presi in considerazione ai fini di AIC.

#### Art. 19.

##### *Trasferimento dei documenti*

1. Qualsiasi trasferimento di proprietà dei dati o dei documenti deve essere documentato. Il nuovo proprietario assume la responsabilità della conservazione e dell'archivio dei dati a norma dell'articolo 18. In caso di ispezioni di cui all'articolo 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211, il nuovo proprietario è tenuto al pagamento del rimborso delle relative spese e al versamento della tariffa di cui al decreto del Ministro della salute in data 24 maggio 2004, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 128 del 3 giugno 2004.

#### Art. 20.

##### *Responsabili degli archivi*

1. Il promotore nomina all'interno della sua organizzazione le persone responsabili degli archivi.

2. L'accesso agli archivi è limitato alle persone responsabili a tale fine nominate.

#### Art. 21.

##### *Modalità di conservazione dei documenti*

1. I mezzi utilizzati per conservare i documenti essenziali devono garantire che i documenti rimangano completi e leggibili per il periodo di conservazione prestabilito e possano essere messi a disposizione delle autorità competenti, qualora queste lo richiedano.

2. Qualsiasi modifica dei dati deve essere rintracciabile.

#### Capo V

##### QUALIFICAZIONE E ATTIVITÀ DEGLI ISPETTORI DI BUONA PRATICA CLINICA

#### Art. 22.

##### *Qualificazione degli ispettori di Buona Pratica Clinica*

1. Gli ispettori designati dall'AIFA a norma dell'articolo 15, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, devono salvaguardare la riservatezza delle informazioni qualora accedano a dati riservati nello svolgimento delle ispezioni relative alla buona pratica clinica, in conformità alle disposizioni comunitarie, alle normative nazionali e agli accordi internazionali.

2. L'AIFA provvede affinché tra i requisiti degli ispettori siano presenti la laurea in medicina, in farmacia, chimica e tecnologie farmaceutiche, biologia o altra laurea in discipline scientifiche pertinenti, come stabilito dalle procedure adottate dall'Ispettorato GCP.

3. L'AIFA, con modalità da dettagliare tramite le procedure dell'Ispettorato GCP, assicura che gli ispettori ricevano una formazione adeguata, che il loro fabbisogno di formazione sia sottoposto a regolare valutazione e che siano adottate le misure necessarie per il mantenimento e il miglioramento delle loro competenze.

4. L'AIFA garantisce altresì che gli ispettori siano a conoscenza dei principi e dei procedimenti che si applicano allo sviluppo dei medicinali e alla ricerca clinica. Gli ispettori devono anche essere a conoscenza della legislazione comunitaria e nazionale e delle linee guida che si applicano alla realizzazione delle sperimentazioni cliniche e al rilascio di autorizzazioni alla commercializzazione.

5. Gli ispettori devono conoscere le procedure, i sistemi di registrazione dei dati clinici, l'organizzazione e la regolamentazione del sistema di assistenza sanitaria vigenti in Italia e, in caso di ispezione in Stati membri e in Paesi terzi, le relative regolamentazioni.

6. L'Ispettorato conserva la documentazione aggiornata relativa alle qualificazioni, alla formazione e all'esperienza di ciascun ispettore.

7. Ogni ispettore riceve la documentazione contenente le procedure operative standard in tema di ispezione, nonché quelle relative ai compiti, alle responsabilità e agli obblighi degli ispettori, in generale e in materia di formazione continua. Tali procedure, nonché le altre del presente Capo e del Capo VI, da approvare da parte del Direttore dell'Ispettorato, devono essere periodicamente aggiornate.

8. Gli ispettori devono essere dotati di adeguati mezzi di identificazione.

9. Ciascun ispettore firma una dichiarazione da cui risultino gli eventuali vincoli finanziari o di altro tipo intercorrenti tra esso e i soggetti da ispezionare. Detta dichiarazione deve essere presa in considerazione nel momento della assegnazione delle ispezioni ai singoli ispettori, al fine di evitare conflitti di interesse.

#### Art. 23.

##### *Gruppo ispettivo*

1. Per garantire la presenza delle competenze necessarie nell'ambito di determinate ispezioni, l'AIFA può designare, per ciascuna ispezione, più ispettori ed eventualmente esperti che abbiano collettivamente le qualificazioni ed esperienze adeguate ai fini dello svolgimento della specifica ispezione.

2. Il Gruppo ispettivo è coordinato da un ispettore in possesso di esperienza specifica, come previsto dalle procedure di cui all'articolo 22.



*Capo VI*

## PROCEDURE DI ISPEZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

## Art. 24.

*Tipologia d'ispezione*

1. Le ispezioni relative alla buona pratica clinica possono svolgersi in una delle seguenti situazioni:

a) prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche;

b) nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione;

c) nell'ambito delle verifiche successive alle autorizzazioni alla commercializzazione.

2. In conformità all'articolo 15, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le ispezioni possono essere richieste e coordinate dall'Agenzia europea per i medicinali nell'ambito dell'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, con particolare riguardo alle sperimentazioni relative alle domande presentate mediante la procedura stabilita da detto regolamento.

3. Le ispezioni sono realizzate in conformità alle linee guida sulle ispezioni, elaborate in ambito comunitario a sostegno del riconoscimento reciproco delle risultanze delle ispezioni in medesimo ambito comunitario.

4. L'Ispettorato provvede al miglioramento e all'armonizzazione delle linee guida sulle ispezioni, in collaborazione con la Commissione europea e l'EMEA, nonché con altre organizzazioni internazionali e Paesi terzi, mediante ispezioni congiunte, accordi relativi a procedure, a procedimenti e a specifici programmi di collaborazione e condivisione di esperienze e formazione.

## Art. 25.

*Documentazione relativa alla buona pratica clinica*

1. L'Ispettorato predispone e rende pubblicamente disponibile la documentazione relativa all'adozione dei principi di buona pratica clinica e alle relative modalità applicative.

2. Esso elabora proposte relative all'ambito giuridico e amministrativo nel quale sono svolte le attività di buona pratica clinica, le ispezioni e le sperimentazioni, nonché relative ai poteri degli ispettori per quanto riguarda l'accesso ai fini ispettivi alle strutture comunque coinvolte nella gestione della sperimentazione clinica e nell'iter che ne consente la realizzazione nonché alla relativa documentazione. Al riguardo esso provvede affinché, su richiesta, e qualora sia opportuno, anche gli ispettori delle autorità competenti degli altri Stati membri e dei Paesi terzi abbiano accesso ai centri di sperimentazione clinica e ai dati.

## Art. 26.

*Risorse dell'Ispettorato*

1. L'AIFA fornisce risorse sufficienti ed in particolare designa un numero adeguato di ispettori per garantire l'effettiva verifica dell'osservanza della buona pratica clinica.

2. Tutte le spese occorrenti per le attività ispettive in Italia e all'estero condotte ai sensi del presente decreto e dei decreti legislativi 24 giugno 2003, n. 211, e 24 aprile 2006, n. 219, sia antecedenti che successive al rilascio delle autorizzazioni alla immissione in commercio, sono a carico, secondo i casi, delle aziende farmaceutiche ispezionate, di quelle richiedenti l'autorizzazione al commercio, dei promotori della sperimentazione, delle organizzazioni private di cui all'articolo 15, comma 10, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, dei soggetti titolari di autorizzazione all'immissione al commercio al momento dell'ispezione nonché dei proprietari dei dati al momento dell'ispezione. Nei casi in cui più soggetti tra quelli nominati sono coinvolti a diverso titolo nelle sperimentazioni ispezionate o nella utilizzazione o possesso dei relativi risultati, le spese per le ispezioni sono da attribuire «pro quota» a ciascuno dei soggetti coinvolti.

3. Le tariffe per le ispezioni di cui al punto 4 dell'allegato 3 al decreto del Ministro della salute in data 24 maggio 2004, e successivi aggiornamenti, sono versate per intero da ciascuno dei titolari di AIC o richiedenti l'AIC.

4. Il mancato versamento delle tariffe e dei rimborsi di cui al presente articolo entro 15 giorni dal ricevimento della relativa richiesta, fatte salve le altre misure di cui può avvalersi l'AIFA per il recupero delle somme, determina:

a) nei casi in cui inadempiente sia un'azienda farmaceutica, l'interruzione da parte dell'AIFA dei procedimenti per il rilascio delle autorizzazioni inerenti alla medesima azienda;

b) nei casi in cui inadempiente sia una organizzazione di cui all'articolo 15, comma 10, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, la sospensione dell'esercizio delle funzioni che i promotori possono delegare a tali strutture.

5. L'interruzione dei procedimenti per il rilascio delle autorizzazioni di cui al comma 4, lettera a), nonché la sospensione all'esercizio delle funzioni di cui al medesimo comma 4, lettera b), saranno revocate al momento del ricevimento da parte dell'AIFA degli importi dovuti.

## Art. 27.

*Procedure ispettive*

1. L'Ispettorato stabilisce le procedure per:

a) la verifica dell'osservanza della buona pratica clinica, tra cui le modalità che l'ispettore deve seguire

nell'esaminare le procedure di gestione delle sperimentazioni da parte del promotore, nell'esaminare le procedure secondo cui vengono programmate, realizzate, controllate e registrate le sperimentazioni cliniche, nonché nel controllare le misure messe in atto, a seguito di quanto disposto dall'Ispettorato successivamente all'ispezione, dal promotore, dagli sperimentatori e dai responsabili delle strutture comunque coinvolte nella gestione delle sperimentazioni e nell'iter che ne consente la realizzazione;

b) la designazione di esperti che accompagneranno gli ispettori in caso di necessità;

c) la richiesta di ispezioni o di assistenza da altri Stati membri, in conformità all'articolo 15, commi 2, 4, 5 e 8 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e per cooperare nei centri di ispezione di un altro Stato membro;

d) l'organizzazione di ispezioni in Paesi terzi.

#### Art. 28.

##### *Archivio dell'Ispettorato*

1. L'Ispettorato conserva per almeno 15 anni i documenti delle ispezioni nazionali ed internazionali con particolare riguardo alla situazione relativa all'osservanza delle buone pratiche cliniche e dei relativi provvedimenti consequenziali.

#### Art. 29.

##### *Armonizzazione comunitaria delle procedure*

1. L'Ispettorato provvede affinché le procedure di ispezione nazionali siano armonizzate con le linee guida in materia e con i relativi aggiornamenti pubblicati dalla Commissione europea e partecipa a tale fine ai relativi lavori comunitari e internazionali.

#### Art. 30.

##### *Riservatezza dei dati e dei rapporti di ispezione*

1. L'Ispettorato provvede affinché la riservatezza dei dati sia salvaguardata dagli ispettori ed altri esperti. Relativamente ai dati personali devono essere rispettate le disposizioni del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196.

2. I rapporti di ispezione, fatti salvi gli eventuali aspetti di riservatezza, vengono forniti dall'Ispettorato al promotore della sperimentazione, allo sperimentatore, al Comitato etico e ai responsabili delle strutture comunque coinvolte nella sperimentazione e possono essere messi a disposizione degli altri Stati membri e dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA), su richiesta motivata. Possono altresì essere messi a disposizione dei Paesi terzi in funzione degli accordi con questi conclusi dalla Comunità europea o tra l'AIFA e le autorità regolatorie o sanitarie di tali Paesi.

3. A seguito del rapporto di ispezione l'Ispettorato dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione in corso conforme alle norme di buona pratica clinica.

#### Art. 31.

##### *Funzioni dell'Ispettorato*

1. Con provvedimento del Direttore Generale dell'AIFA possono essere stabiliti ulteriori requisiti, funzioni e modalità operative dell'Ispettorato dell'AIFA per la realizzazione di quanto previsto dal presente decreto.

2. Le ispezioni di cui al presente decreto e quelle di cui ai decreti legislativi 24 giugno 2003, n. 211, e 24 aprile 2006, n. 219, costituiscono adempimento degli obblighi istituzionali degli ispettori in servizio presso gli Uffici ispettivi dell'AIFA.

3. Su proposta dell'Ispettorato, con provvedimento del Direttore generale dell'AIFA, sono stabiliti i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie, di cui all'articolo 11 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, che eseguono sperimentazioni di fase I.

4. Con le medesime modalità di cui al comma 3 vengono aggiornati i requisiti tecnici di cui all'allegato al decreto del Ministro della sanità in data 19 marzo 1998, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998.

5. Nei provvedimenti di cui ai commi 3 e 4 vengono indicate le modalità per il riconoscimento del possesso dei requisiti ivi previsti. In ogni caso l'esito di eventuali verifiche dell'Ispettorato prevale, ai fini del riconoscimento, su ogni diversa modalità.

6. Al fine di verificare la conformità delle sperimentazioni oggetto di ispezione ai principi etici della buona pratica clinica di cui all'articolo 3 commi 1, 2, 3, 4 e 5, l'Ispettorato può richiedere specifici pareri al Comitato nazionale di bioetica, istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri.

#### Art. 32.

##### *Disposizioni a carattere generale*

1. Con decreto del Ministro della salute possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni dell'Unione europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative ai principi e alle linee guida dettagliate per la buona pratica clinica, alle relative attività ispettive, ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché ai requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali, e per garantire la qualità delle sperimentazioni.

## Capo VII

## ULTERIORI DISPOSIZIONI

## Art. 33.

*Modifiche all'articolo 2 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 2, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 dopo le parole: «con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia» sono inserite le seguenti: «, nonché altri elementi di carattere scientifico e non».

2. All'articolo 2, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole: «, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici» sono soppresse.

3. All'articolo 2, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, la lettera d) è sostituita dalla seguente:

«d) "medicinale sperimentale": 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.».

4. All'articolo 2, comma 1, lettera e), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole: «e/o finanziare» sono sostituite dalle seguenti: «ed eventualmente finanziare».

5. All'articolo 2, comma 1, lettera t), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, dopo il numero 1), è inserito il seguente:

«1-bis) il Direttore generale dell'Azienda sanitaria locale competente per territorio nei casi di strutture private autorizzate alla sperimentazione clinica ai sensi della normativa vigente; ».

6. All'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 3), del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, il numero: «43» è sostituito dalle seguenti parole: «439, e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I».

## Art. 34.

*Modifiche all'articolo 3 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 3, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) alla lettera c) le parole: «di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675» sono sostituite dalle seguenti: «di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196»;

b) alla lettera g) le parole: «una persona di riferimento dalla quale» sono sostituite dalle seguenti: «un medico di riferimento operante nella struttura ove si svolge la sperimentazione dal quale».

## Art. 35.

*Modifiche all'articolo 9 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 9, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alla fine del primo periodo, dopo le parole: «geneticamente modificati» sono aggiunte le seguenti: «e per le sperimentazioni con prodotto farmaceutico di nuova istituzione, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I».

## Art. 36.

*Modifiche all'articolo 11 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 11, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, l'alinnea è sostituito dal seguente:

«I Comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'autorità competente, alla Regione o Provincia autonoma sede della sperimentazione e comunque in ogni caso all'AIFA, anche ai fini dell'inserimento nelle banche dati nazionale ed europea i seguenti dati:»

## Art. 37.

*Modifiche all'articolo 13 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 13, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alla lettera a), dopo la parola: «Italia» sono inserite le seguenti: «o in Paesi dell'Unione europea o in Paesi terzi nei quali vige un accordo di mutuo riconoscimento con l'Unione europea nel settore della fabbricazione dei medicinali sperimentali»

## Art. 38.

*Modifiche all'articolo 17 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 17, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole: «*per il soggetto della sperimentazione*» sono soppresse.

## Art. 39.

*Modifiche all'articolo 22 del decreto legislativo n. 211 del 2003*

1. All'articolo 22, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole: «*e g)*» sono sostituite dalle seguenti: «*, f), g) e h)*».

2. All'articolo 22, comma 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, le parole: «*commi 1, lettere a) e g) e 2*» sono soppresse.

3. All'articolo 22, comma 5, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, dopo le parole: «*il promotore della sperimentazione*» sono inserite le seguenti: «*o lo sperimentatore*»; la parola: «*inizia*» è sostituita dalla seguente: «*iniziano*» e le parole: «*è soggetto*», sono sostituite dalle seguenti «*sono soggetti*».

4. All'articolo 22, comma 9, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, dopo le parole: «*le disposizioni*» sono inserite le seguenti: «*adottate dalle autorità competenti*» e le parole: «*di cui all'articolo 12, commi 1 e 2*» sono sostituite dalle seguenti: «*di cui all'articolo 12, commi 1, 3, 5 e 6*».

## Art. 40.

*Clausola di invarianza finanziaria*

1. Dall'attuazione del presente decreto non devono derivare nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

2. Le Amministrazioni pubbliche provvedono agli adempimenti previsti dal presente decreto con le risorse finanziarie, umane e strumentali già previste a legislazione vigente.

*Capo VIII*

## SANZIONI

## Art. 41.

*Sanzioni*

1. Salvo che il fatto costituisca reato e salvo quanto previsto dalle altre norme vigenti in materia, chiunque produca, predisponga o presenti, a fini di valutazione per atti autorizzativi o per pubblicazione, dati non conformi alla realtà, inerenti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, di cui al presente decreto, tali da poter incidere sulla valutazione di quanto presentato, è sospeso per un periodo di tempo da sei mesi a due anni, in relazione al ruolo svolto, dall'esercizio delle funzioni di produzione, predisposizione o presentazione di dati

inerenti alle sperimentazioni dei medicinali, nonché dall'attività di sperimentatore e di richiedente autorizzazioni basate su sperimentazioni di medicinali e dall'attività di promotore di sperimentazioni o suo delegato. Ai soggetti di cui al precedente periodo si applica altresì la sanzione amministrativa pecuniaria da euro 25.000 a euro 150.000.

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 6, comma 6, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria pari a tre volte l'importo economico previsto nell'accordo di cui al medesimo articolo 6, comma 6, comunque non superiore a euro 150.000.

3. I promotori delle sperimentazioni a fini industriali che operano in carenza dei requisiti previsti dall'articolo 6, comma 1, o in difformità da quanto previsto dal medesimo articolo 6, comma 3 del presente decreto, e le organizzazioni private di cui all'articolo 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che operano in carenza dei requisiti previsti dal decreto di cui al medesimo articolo 20, comma 3, sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 25.000 a euro 150.000 e alla sospensione dall'esercizio delle attività in ordine alle quali sono state riscontrate le carenze o difformità, per un periodo di tempo da sei a diciotto mesi, fatta salva la necessità di conformarsi ai requisiti previsti e sanare le difformità riscontrate.

4. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque esegua sperimentazioni cliniche dei medicinali in difformità ai principi di buona pratica clinica di cui all'articolo 3, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 15.000 a 90.000.

5. Al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione o importazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui al capo III, ovvero prosegua l'attività di fabbricazione o importazione quando l'autorizzazione sia stata revocata o sospesa, si applica la sanzione di cui all'articolo 147, comma 1, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219.

6. Chiunque non ottemperi alle prescrizioni di cui all'articolo 30, comma 3, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.000 a euro 30.000.

## Art. 42.

*Procedure sanzionatorie*

1. Le sanzioni amministrative di cui all'articolo 41 sono irrogate dal Ministero della salute, a seguito di istruttoria dell'AIFA.

## Art. 43.

*Clausola di cedevolezza*

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma, della Costituzione, e dall'articolo 16, comma 3, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni del presente decreto legislativo riguardanti ambiti

di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome si applicano, nell'esercizio del potere sostitutivo dello Stato e con carattere di cedevolezza, a decorrere dalla scadenza del termine stabilito per l'attuazione della direttiva oggetto del presente decreto legislativo, nelle regioni e nelle province autonome nelle quali non sia ancora stata adottata la normativa di attuazione regionale o provinciale e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore di quest'ultima, fermi restando i principi fondamentali ai sensi dell'articolo 117, terzo comma, della Costituzione.

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

Dato a Roma, addì 6 novembre 2007

### NAPOLITANO

*PRODI, Presidente del Consiglio dei Ministri*

*BONINO, Ministro per le politiche europee*

*TURCO, Ministro della salute*

*D'ALEMA, Ministro degli affari esteri*

*MASTELLA, Ministro della giustizia*

*PADOA SCHIOPPA, Ministro dell'economia e delle finanze*

*BERSANI, Ministro dello sviluppo economico*

*LANZILLOTTA, Ministro per gli affari regionali e le autonomie locali*

Visto, il Guardasigilli: MASTELLA

### NOTE

#### AVVERTENZA:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto dall'amministrazione competente per materia ai sensi dell'articolo 10, commi 2 e 3 del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

Per le direttive CEE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

#### Note alle premesse:

— L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non può essere delegato al Governo se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

— L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

— L'art. 1 e l'allegato B, della legge 25 gennaio 2006, n. 29, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 8 febbraio 2006, n. 32, S.O., così recitano:

«Art. 1 (*Delega al Governo per l'attuazione di direttive comunitarie.*) — 1. Il Governo è delegato ad adottare, entro il termine di diciotto mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, i decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comprese negli elenchi di cui agli allegati A e B.

2. I decreti legislativi sono adottati, nel rispetto dell'art. 14 della legge 23 agosto 1988, n. 400, su proposta del Presidente del Consiglio dei Ministri o del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro con competenza istituzionale prevalente per la materia, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e con gli altri Ministri interessati in relazione all'oggetto della direttiva.

3. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese nell'elenco di cui all'allegato B, nonché, qualora sia previsto il ricorso a sanzioni penali, quelli relativi all'attuazione delle direttive elencate nell'allegato A, sono trasmessi, dopo l'acquisizione degli altri pareri previsti dalla legge, alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica perché su di essi sia espresso il parere dei competenti organi parlamentari. Decorsi quaranta giorni dalla data di trasmissione, i decreti sono emanati anche in mancanza del parere. Qualora il termine per l'espressione del parere parlamentare di cui al presente comma, ovvero i diversi termini previsti dai commi 4 e 9, scadano nei trenta giorni che precedono la scadenza dei termini previsti ai commi 1 o 5 o successivamente, questi ultimi sono prorogati di novanta giorni.

4. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione della direttiva 2003/123/CE, della direttiva 2004/9/CE, della direttiva 2004/36/CE, della direttiva 2004/49/CE, della direttiva 2004/50/CE, della direttiva 2004/54/CE, della direttiva 2004/80/CE, della direttiva 2004/81/CE, della direttiva 2004/83/CE, della direttiva 2004/113/CE della direttiva 2005/14/CE, della direttiva 2005/19/CE, della direttiva 2005/28/CE, della direttiva 2005/36/CE e della direttiva 2005/60/CE sono corredati dalla relazione tecnica di cui all'art. 11-ter, comma 2, della legge 5 agosto 1978, n. 468, e successive modificazioni. Su di essi è richiesto anche il parere delle Commissioni parlamentari competenti per i profili finanziari. Il Governo, ove non intenda conformarsi alle condizioni formulate con riferimento all'esigenza di garantire il rispetto dell'art. 81, quarto comma, della Costituzione, ritrasmette alle Camere i testi, corredati dei necessari elementi integrativi di informazione, per i pareri definitivi delle Commissioni competenti per i profili finanziari, che devono essere espressi entro venti giorni.

5. Entro diciotto mesi dalla data di entrata in vigore di ciascuno dei decreti legislativi di cui al comma 1, nel rispetto dei principi e criteri direttivi fissati dalla presente legge, il Governo può emanare, con la procedura indicata nei commi 2, 3 e 4, disposizioni integrative e correttive dei decreti legislativi emanati ai sensi del comma 1, fatto salvo quanto previsto dal comma 6.

6. Entro tre anni dalla data di entrata in vigore del decreto legislativo di cui al comma 1 adottato per l'attuazione della direttiva 2004/109/CE, di cui all'allegato B, il Governo, nel rispetto dei principi e criteri direttivi di cui all'art. 3 e con la procedura prevista dal presente art., può emanare disposizioni integrative e correttive al fine di tenere conto delle eventuali disposizioni di attuazione adottate dalla Commissione europea secondo la procedura di cui all'art. 27, paragrafo 2, della medesima direttiva.

7. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione e dall'art. 16, comma 3, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, si applicano le disposizioni di cui all'art. 11, comma 8, della medesima legge n. 11 del 2005.

8. Il Ministro per le politiche comunitarie, nel caso in cui una o più deleghe di cui al comma 1 non risultino ancora esercitate trascorsi quattro mesi dal termine previsto dalla direttiva per la sua attuazione, trasmette alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica una relazione che dia conto dei motivi addotti dai Ministri con competenza istituzionale prevalente per la materia a giustificazione del ritardo. Il Ministro per le politiche comunitarie ogni quattro mesi informa altresì la Camera dei deputati e il Senato della Repubblica sullo stato di attuazione delle direttive da parte delle regioni e delle province autonome nelle materie di loro competenza.

9. Il Governo, quando non intende conformarsi ai pareri parlamentari di cui al comma 3, relativi a sanzioni penali contenute negli schemi di decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese negli allegati A e B, ritrasmette con le sue osservazioni e con eventuali modificazioni i testi alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica. Decorsi trenta giorni dalla data di ritrasmissione, i decreti sono emanati anche in mancanza di nuovo parere.»

«ALLEGATO B

98/44/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 luglio 1998, sulla protezione giuridica delle invenzioni biotecnologiche.

2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque.

2003/123/CE del Consiglio, del 22 dicembre 2003, che modifica la direttiva 90/435/CEE concernente il regime fiscale comune applicabile alle società madri e figlie di Stati membri diversi.

2004/9/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 febbraio 2004, concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio (BPL).

2004/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 aprile 2004, sulla sicurezza degli aeromobili di paesi terzi che utilizzano aeroporti comunitari.

2004/40/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici) (diciottesima direttiva particolare ai sensi dell'art. 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE).

2004/49/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, relativa alla sicurezza delle ferrovie comunitarie e recante modifica della direttiva 95/18/CE del Consiglio relativa alle licenze delle imprese ferroviarie e della direttiva 2001/14/CE relativa alla ripartizione della capacità di infrastruttura ferroviaria, all'imposizione dei diritti per l'utilizzo dell'infrastruttura ferroviaria e alla certificazione di sicurezza (direttiva sulla sicurezza delle ferrovie).

2004/50/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, che modifica la direttiva 96/48/CE del Consiglio relativa all'interoperabilità del sistema ferroviario transeuropeo ad alta velocità e la direttiva 2001/16/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa all'interoperabilità del sistema ferroviario transeuropeo convenzionale.

2004/51/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, che modifica la direttiva 91/440/CEE relativa allo sviluppo delle ferrovie comunitarie.

2004/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 aprile 2004, relativa ai requisiti minimi di sicurezza per le gallerie della rete stradale transeuropea.

2004/80/CE del Consiglio, del 29 aprile 2004, relativa all'indennizzo delle vittime di reato.

2004/81/CE del Consiglio, del 29 aprile 2004, riguardante il titolo di soggiorno da rilasciare ai cittadini di paesi terzi vittime della tratta di esseri umani o coinvolti in un'azione di favoreggiamento dell'immigrazione illegale che cooperino con le autorità competenti.

2004/82/CE del Consiglio, del 29 aprile 2004, concernente l'obbligo dei vettori di comunicare i dati relativi alle persone trasportate.

2004/83/CE del Consiglio, del 29 aprile 2004, recante norme minime sull'attribuzione, a cittadini di paesi terzi o apolidi, della qualifica di rifugiato o di persona altrimenti bisognosa di protezione internazionale, nonché norme minime sul contenuto della protezione riconosciuta.

2004/108/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2004, concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alla compatibilità elettromagnetica e che abroga la direttiva 89/336/CEE.

2004/109/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2004, sull'armonizzazione degli obblighi di trasparenza riguardanti le informazioni sugli emittenti i cui valori mobiliari sono ammessi alla negoziazione in un mercato regolamentato e che modifica la direttiva 2001/34/CE.

2004/113/CE del Consiglio, del 13 dicembre 2004, che attua il principio della parità di trattamento tra uomini e donne per quanto riguarda l'accesso a beni e servizi e la loro fornitura.

2005/14/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 maggio 2005, che modifica la direttiva 72/166/CEE, la direttiva 84/5/CEE, la direttiva 88/357/CEE e la direttiva 90/232/CEE tutte del Consiglio e la direttiva 2000/26/CE del Parlamento europeo e del Consiglio sull'assicurazione della responsabilità civile risultante dalla circolazione di autoveicoli.

2005/19/CE del Consiglio, del 17 febbraio 2005, che modifica la direttiva 90/434/CEE relativa al regime fiscale comune da applicare alle fusioni, alle scissioni, ai conferimenti d'attivo ed agli scambi d'azioni concernenti società di Stati membri diversi.

2005/28/CE della Commissione, dell'8 aprile 2005, che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.

2005/36/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 7 settembre 2005, relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali.

2005/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 26 ottobre 2005, relativa alla prevenzione dell'uso del sistema finanziario a scopo di riciclaggio dei proventi di attività criminose e di finanziamento del terrorismo.»

— La direttiva 2005/28/CE è pubblicata nella G.U.C.E. 9 aprile 2005, n. L 91.

— Il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 19 dicembre 2001, n. 294.

— Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, è pubblicato nella *Gazzetta Uff.* 9 agosto 2003, n. 184, S.O.

— Il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 21 giugno 2006, n. 142 S.O.

Note all'art. 1:

— Per il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, vedi note alle premesse.

— L'art. 48, comma 2, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, pubblicato nella *Gazzetta Uff.* 2 ottobre 2003, n. 229, S.O.,

convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 25 novembre 2003, n. 274, S.O., così recita:

«Art. 48. (*Tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica.*) — 1. (*omissis*).

2. Fermo restando che il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza, al fine di garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo, è istituita, con effetto dal 1° gennaio 2004, l'Agenzia Italiana del Farmaco, di seguito denominata Agenzia, sottoposta alle funzioni di indirizzo del Ministero della salute e alla vigilanza del Ministero della salute e del Ministero dell'economia e delle finanze.»

— Per il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note alle premesse

— L'art. 15, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, citato nelle premesse, così recita:

«Art. 15 (*Verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione*). —

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, il Ministero della salute, nell'ambito delle risorse umane esistenti presso l'amministrazione designa ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il centro o i centri in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale sperimentale, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali del promotore della sperimentazione, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività connessa alle sperimentazioni. Le ispezioni sono effettuate dal Ministero della salute, che informa l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA); esse sono svolte a nome della Comunità, le ispezioni e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Gli ispettori devono seguire specifico iter formativo senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato.

2. L'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) coordina le ispezioni che ricadono nell'ambito delle competenze ad essa attribuite dal regolamento (CEE) n. 2309/93; al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

3. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione; i contenuti della relazione devono essere comunicati al promotore della sperimentazione e alle strutture interessate salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del Comitato etico e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), su richiesta motivata. A seguito della relazione il competente ufficio del Ministero della salute dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione conforme alle norme di buona pratica clinica.

4. La Commissione può, su richiesta dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/1993, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell'osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri.

5. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunità e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un centro di sperimentazione e/o della sede del promotore della sperimentazione e/o del fabbricante stabiliti in un Paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunità adeguatamente qualificati.

6. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, vengono definite linee-guida sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, nonché linee-guida sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformità delle sperimentazioni alle disposizioni del presente decreto legislativo.

7. Il decreto di cui al comma 6 viene aggiornato e tiene conto delle revisioni adottate dalla Commissione europea.

8. Gli ispettori di Paesi terzi, qualora intendano effettuare le ispezioni di cui al presente art., presso i luoghi di cui al comma 1, devono, di volta in volta, preventivamente notificarlo all'Ispettorato di cui al comma 14, almeno un mese prima della data prevista di ispezione; a tale fine, il promotore della sperimentazione clinica che riceve l'ispezione è tenuto a comunicare tale procedura ai relativi ispettori.

9. Le spese occorrenti per le attività ispettive su sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte all'estero i cui risultati sono presentati per l'autorizzazione al commercio in Italia sono a carico dell'azienda richiedente l'autorizzazione.

10. Le spese occorrenti per le attività ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare, come previsto dalle norme di buona pratica clinica una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica condotta a fini industriali, sono a carico di dette organizzazioni.

11. Al personale che svolge le ispezioni di cui ai commi 1, 2, 4, 5, 9 e 10 si applica quanto previsto dal comma 5 dell'art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, anche tramite specifiche differenziate previsioni nei periodici aggiornamenti del relativo decreto ministeriale; le relative spese sono a carico delle aziende farmaceutiche e delle organizzazioni di cui al comma 10.

12. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono determinate, ai sensi dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, le tariffe relative ai commi 9, 10 e 11; i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonché assoggettate allo stesso regime di cui al comma 12 dell'art. 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407, relative alle ispezioni di cui all'art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono destinate alla copertura delle spese per le ispezioni concernenti il controllo delle sperimentazioni il cui promotore sia ente o struttura pubblica o senza fini di lucro oppure associazione scientifica senza fini di lucro, nonché alla copertura, non diversamente prevista dal presente art., di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

14. Le attività inerenti le ispezioni sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente art., sono svolte dalla competente Direzione generale, che a tale fine sarà potenziata nell'ambito delle risorse umane e strumentali esistenti del Ministero della salute, anche per lo svolgimento delle seguenti funzioni:

a) partecipazione alle attività comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalità del presente art., nonché al fine del mutuo riconoscimento delle ispezioni in ambito europeo ed extraeuropeo;

b) promozione e realizzazione di iniziative per l'informazione del personale suscettibile di verifiche ispettive comunitarie.

15. Il personale appartenente a strutture private che intende usufruire delle attività di cui al comma 14, lettera b), dovrà versare una tariffa da stabilirsi con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, ai sensi dell'art. 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le entrate derivanti dalle predette tariffe sono destinate alla copertura delle spese di cui al comma 14, lettera b); i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

*Note all'art. 2:*

— L'art. 1, comma 3, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così recita:

«Art. 1 (*Ambito di applicazione*). — 1.-2. (*omissis*)

3. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale i principi di buona pratica clinica adottati dalla Commissione europea, sono stabilite le linee guida dettagliate conformi a tali principi.».

— Il testo dell'art. 13, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato all'art. 37 dal presente decreto, così recita:

«Art. 13 (*Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione*). — 1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonché la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute. Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.

2. Il titolare dell'autorizzazione di cui al comma 1 deve disporre in maniera permanente e continua di un direttore tecnico, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel comma 3, che possieda i requisiti di cui all'art. 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

3. Il direttore tecnico di cui al comma 2, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, vigila affinché:

a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in Italia o in Paesi dell'Unione europea o in Paesi terzi nei quali vige un accordo di mutuo riconoscimento con l'Unione europea nel settore della fabbricazione dei medicinali sperimentali, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria, in conformità al fascicolo di specifica del prodotto e secondo l'informazione notificata a norma dell'art. 9, comma 2;

b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un Paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla normativa comunitaria, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'art. 9, comma 2;

c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di confronto proveniente da Paesi terzi e dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'art. 9, comma 2.

4. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle norme di buona fabbricazione europee (GMP). Nei casi di importazione da uno Stato dell'Unione europea, i medicinali sottoposti a sperimentazione non devono essere ulteriormente controllati quando gli stessi sono corredati dai certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata ai sensi della direttiva 75/319, nel rispetto delle disposizioni di cui alle lettere a), b) o c). In tutti i casi, il direttore tecnico deve attestare in un registro che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente art. Il registro deve essere aggiornato contestualmente alla effettuazione delle operazioni, e deve restare a disposizione del personale ispettivo che svolge gli accertamenti di cui all'art. 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per un periodo di 5 anni.

5. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti i documenti inerenti l'autorizzazione della sperimentazione da allegare alla documentazione per l'importazione del farmaco in sperimentazione.

— Per l'art. 15, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 4:*

— Per l'art. 1, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

*Nota all'art. 5:*

— Gli artt. 6, 7, 8, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 così recitano.

«Art. 6 (*Comitato etico*). — 1. Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:

a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;

b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfatti quanto previsto dall'art. 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;

c) il protocollo;

d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;

e) il dossier per lo sperimentatore;

f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;

g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'art. 3;

h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;

i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

l) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale;

m) le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione nel rispetto di quanto previsto al riguardo dalle norme di buona pratica clinica e nel rispetto delle disposizioni normative vigenti.

3. Il comitato etico nel caso di sperimentazioni monocentriche, entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunica al promotore stesso, al Ministero della salute e all'autorità competente, il proprio parere motivato. Nel caso di sperimentazioni multicentriche si applica quanto disposto dall'art. 7.

4. Il comitato etico, durante il periodo di esame della domanda di cui al comma 3, può una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore della sperimentazione; in questo caso il termine previsto al comma 3 è sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.



5. Non è ammessa alcuna proroga al termine di cui al comma 3, fatte salve le sperimentazioni che utilizzano prodotti per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali è ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine è prorogato di altri novanta giorni in attesa dell'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

6. Il contratto di cui al comma 2, lettera l), deve essere stipulato tra il responsabile legale del centro sperimentale o persona da lui delegata e il promotore della sperimentazione, entro i tempi previsti dall'art. 9 per l'esame delle domande da parte dell'autorità competente, fermo restando che l'entrata in vigore di detto contratto è subordinata al parere favorevole di cui al comma 1, e all'espletamento delle procedure di cui all'art. 9.

7. Fermo restando quanto previsto dall'art. 12-bis, comma 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sono aggiornati, ad invarianza di spesa, i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.».

«Art. 7 (Parere unico). — 1. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri Paesi, il parere motivato sulla sperimentazione stessa è espresso dal comitato etico della struttura italiana alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia, entro trenta giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda di cui all'art. 8, presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta; la sperimentazione non può avere inizio in nessun sito prima dell'espressione di detto parere.

2. I comitati etici interessati dalla sperimentazione possono comunicare al comitato etico di cui al comma 1, eventuali osservazioni. Il comitato etico di cui al comma 1, entro trenta giorni dal ricevimento della domanda, presentata nella forma prescritta, di cui all'art. 8, comunica al promotore della sperimentazione, agli altri comitati etici interessati dalla sperimentazione e al Ministero della salute il proprio parere.

3. Il parere favorevole può essere solo accettato ovvero rifiutato nel suo complesso dai comitati etici degli altri centri italiani partecipanti alla sperimentazione stessa; i comitati etici di tutti i centri in cui è effettuata la sperimentazione possono modificare la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro, e subordinare all'accettazione di tali modifiche la partecipazione alla sperimentazione. I comitati etici dei centri partecipanti hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo. L'accettazione o il rifiuto del parere del comitato di cui al comma 1, adeguatamente motivati, debbono essere comunicati dai comitati dei centri collaboratori al promotore della sperimentazione, agli altri comitati dei centri partecipanti e alle Autorità competenti entro un massimo di trenta giorni a decorrere da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.

4. Nei casi di sperimentazioni cliniche multicentriche le proroghe di cui all'art. 6, comma 5, sono previste solo per il comitato etico di cui al comma 1.».

«Art. 8 (Modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico). — 1. Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, il Ministro della salute stabilisce, con proprio decreto, il modello e la documentazione necessaria per inoltrare la domanda di parere al comitato etico, di cui agli articoli 6 e 7 da parte del promotore della sperimentazione, indicando in particolare le informazioni per i soggetti inclusi nella sperimentazione e le garanzie appropriate per la tutela dei dati personali.

2. In caso di sperimentazioni cliniche multicentriche, la domanda di cui al comma 1 è presentata contemporaneamente dal promotore della sperimentazione, anche ai comitati etici degli altri centri partecipanti alla sperimentazione stessa.».

— Il testo vigente dell'art. 11 del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato all'art. 36 dal presente decreto, così recita:

«Art. 11 (Scambio di informazioni). — 1. I Comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'autorità competente, alla Regione o Provincia autonoma sede della sperimentazione e comunque in ogni caso all'AIFA, anche ai fini dell'inserimento nelle banche dati nazionale ed europea i seguenti dati:

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'art. 9, comma 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'art. 9, comma 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'art. 10, comma 1, lettere a) e b);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di inizio, di eventuale interruzione e di cessazione della sperimentazione, con i dati relativi ai risultati conseguiti e le motivazioni dell'eventuale interruzione.

2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) o della Commissione, il Ministero della salute fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella banca dati europea, ottenendola dall'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione. Il Ministero della salute inserisce nella banca dati europea l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alle norme di buona pratica clinica.

3. Il modello, i dati e le relative modalità di inserimento degli stessi nella banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché i metodi per lo scambio elettronico dei dati, sono stabiliti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

4. L'Osservatorio sulle sperimentazioni già operante presso la Direzione generale della valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, quale parte dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali istituito ai sensi del comma 7 dell'art. 68 della legge 23 dicembre 1998, n. 448, è incaricato di svolgere, nell'ambito delle dotazioni organiche della medesima Direzione generale e senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato, i seguenti compiti:

- a) monitoraggio e analisi delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sul territorio italiano e redazione dei relativi rapporti con i dati regionali da trasmettere alle singole regioni;
- b) raccordo con la banca dati centrale europea;
- c) supporto alle attività dei comitati etici locali;
- d) redazione di rapporti annuali e parziali, indirizzati alle regioni e agli operatori di settore, che descrivano in maniera qualitativa, anche su base regionale e locale, lo stato della ricerca clinica farmacologica in Italia;
- e) realizzazione, di intesa con le regioni, di iniziative di formazione per il personale coinvolto nella sperimentazione clinica dei medicinali.».

Note all'art. 6:

— L'art. 20, comma 3, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così recita:

«Art. 20 (Disposizioni a carattere generale). — 1.-2. (omissis).

3. Con decreto del Ministro della salute sono stabiliti requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come

previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connessa con la sperimentazione stessa.».

— Per gli articoli 6 e 7 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 5.»

*Note all'art. 7:*

— Il testo dell'art. 2, del citato decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal presente decreto, così recita:

«Art. 2 (*Definizioni*). — 1. Ai fini del presente decreto legislativo si applicano le seguenti definizioni:

a) «sperimentazione clinica»: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia nonché altri elementi di carattere scientifico e non. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

b) «sperimentazione clinica multicentrica»: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi;

c) «sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)»: uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio.

d) *Medicinale sperimentale*: 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo di una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo, 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

e) «promotori della sperimentazione»: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica;

f) «sperimentatore»: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito «sperimentatore principale»;

g) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;

h) «protocollo»: il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione, il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;

i) «soggetto»: la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo;

l) «consenso informato»: la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è

espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

m) «comitato etico»: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenere il consenso informato;

n) «ispezione»: svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità;

o) «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

p) «reazione avversa»: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

q) «evento avverso serio o reazione avversa seria»: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) «reazione avversa inattesa»: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);

s) «centro collaboratore»: centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica;

t) «Autorità competente»:

1) il direttore generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica;

1-bis) il Direttore generale dell'Azienda sanitaria locale competente per territorio nei casi di strutture private autorizzate alla sperimentazione clinica ai sensi della normativa vigente.

2) Il Ministero della salute nei casi di cui:

a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell'art. 9;

b) ai medicinali elencati al comma 6 dell'art. 9;

3) L'Istituto superiore di sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I.»

*Note all'art. 8:*

— Per l'art. 13, comma 1, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

— Il titolo IV del citato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, così recita: «Produzione e importazione.».

*Nota all'art. 9:*

— Per l'art. 13, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

*Nota all'art. 10:*

— L'art. 53, comma 1, del citato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, così recita:

«Art. 53 (*Accertamenti sulla produzione di medicinali*). — 1. L'AIFA può:

a) procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza delle prescrizioni del presente decreto e, in particolare di quelle del capo II del presente titolo, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali;

b) prelevare campioni di medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi;

c) prendere conoscenza e, se necessario, acquisire copia di tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.»

*Nota all'art. 12:*

— Per il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, vedi note alle premesse.

— Per l'art. 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

*Nota all'art. 15:*

— Per l'art. 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

— L'art. 68, comma 3, del citato decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, così recita:

«Art. 68 (*Controllo di qualità*). — 1.-2. (*omissis*).

3. Per i medicinali sperimentali, il promotore della sperimentazione fa sì che il laboratorio esterno sia conforme ai requisiti descritti nella domanda di autorizzazione della sperimentazione, di cui all'articolo 9, comma 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Quando i prodotti sono importati da paesi terzi, le analisi non sono obbligatorie, ferma restando la responsabilità dell'importatore di verificare che essi siano prodotti e controllati secondo standard almeno equivalenti a quelli previsti dalle normative comunitarie.»

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 16:*

— Per l'art. 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.

— Per l'art. 68, comma 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, vedi note all'art. 15.

— Per l'art. 15, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 17:*

— Per l'art. 15, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

— L'allegato I del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, così recita:

«ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI,  
TOSSICO-FARMACOLOGICI E CLINICI IN MATERIA DI  
PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI».

*Nota all'art. 18:*

— Per il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, vedi note alle premesse.

*Nota all'art. 19:*

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

— Il decreto del Ministro della salute, 24 maggio 2004, reca: «Rideterminazione degli importi delle tariffe e dei diritti per le prestazioni rese a richiesta ed utilità di soggetti interessati.»

*Nota all'art. 22:*

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 24:*

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

— Il regolamento (CE) n. 726/2004 è pubblicato nella G.U.C.E. 30 aprile 2004, n. L 136.

*Nota all'art. 26:*

— Per i decreti legislativi 24 giugno 2003, n. 211 e 24 aprile 2006, n. 219, vedi note alle premesse.

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 27:*

— Per l'art. 15 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 1.

*Nota all'art. 30:*

— Il decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 29 luglio 2003, n. 174, S.O.

*Nota all'art. 31:*

— Per i decreti legislativi 24 giugno 2003, n. 211 e 24 aprile 2006, n. 219, vedi note alle premesse.

— L'art. 11 del citato decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, così recita:

«Art. 11 (*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 dalla Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza del Ministero della 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.»

*Nota all'art. 33:*

— Per l'art. 2, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 vedi note all'art. 7.

*Nota all'art. 34:*

— Il testo vigente dell'art. 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal presente decreto, così recita:

«Art. 3 (*Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica*). — 1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;

b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con

uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;

c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui al Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196;

d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;

e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;

f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;

g) il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, un medico di riferimento operante nella struttura ove si svolge la sperimentazione dal quale sia possibile avere ulteriori informazioni.

2. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un odontoiatra qualificato.

3. Con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro delle attività produttive, sono stabiliti i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui al presente decreto legislativo. Nelle more dell'emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione è comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

4. Nel caso in cui il promotore della sperimentazione sia soggetto pubblico, alle spese per l'assicurazione di cui al comma 1, lettera f), si fa fronte nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.»

#### Nota all'art. 35:

— Il testo dell'art. 9, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal presente decreto, così recita:

«Art. 9 (Inizio di una sperimentazione clinica). — 1. Il promotore della sperimentazione inizia la sperimentazione clinica dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico competente e qualora le autorità competenti non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Nel caso in cui le obiezioni motivate siano espresse da autorità locali, l'impossibilità di avviare la sperimentazione è riferita alla singola struttura sanitaria interessata; nel caso in cui l'autorità competente sia quella di cui all'art. 2, comma 1, lettera t), numeri 2) e 3), la sperimentazione non può essere condotta in alcun centro. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze del promotore della sperimentazione.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione è tenuto a presentare la domanda di autorizzazione nella forma prescritta, individuata nella lettera a) del comma 11, all'autorità competente.

3. Se l'autorità competente comunica al promotore della sperimentazione di avere obiezioni motivate, il promotore della sperimentazione ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al comma 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Il termine di cui al comma 4 si interrompe nelle more del ricevimento delle modifiche richieste. Qualora il promotore della sperimentazione non modifichi la domanda come indicato, entro trenta giorni o entro i termini di cui al comma 5 dell'art. 5 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, questa è da considerarsi respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. L'esame, da parte dell'autorità competente, di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta di cui al comma 2, deve conclu-

dersi entro i sessanta giorni. Vengono fatte salve le fattispecie di cui agli articoli 5 e 9 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, limitatamente ai casi in cui l'autorità competente è quella prevista dall'art. 2, comma 1, lettera t), numero 3). L'autorità competente può tuttavia comunicare al promotore della sperimentazione prima della scadenza di detti termini di non avere obiezioni. Non è ammessa proroga del termine di cui sopra, fatte salve le sperimentazioni che utilizzino i medicinali elencati al comma 6, per i quali è ammessa una proroga massima di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine di novanta giorni è prorogato di altri novanta giorni ove sia necessario acquisire le valutazioni tecniche degli organismi previsti dalle norme vigenti. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

5. Ferme restando le disposizioni di cui al comma 6, il promotore della sperimentazione deve ottenere l'autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio, ai sensi del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, e a tale fine indicati in uno specifico elenco adottato con decreto del Ministro della salute. Detto elenco potrà contenere solo i medicinali di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/1993, nonché altri medicinali con caratteristiche particolari, quali prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di origine umana o animale o contengano componenti biologici di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Il promotore della sperimentazione deve, altresì, ottenere una autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati e per le sperimentazioni con prodotto farmaceutico di nuova istituzione, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439 e comunque per tutte le sperimentazioni di fase I. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche del patrimonio genetico germinale del soggetto.

7. L'autorizzazione di cui al comma 6 è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione del decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, e del decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 92, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

8. Nei casi in cui l'autorità competente a rilasciare l'autorizzazione della sperimentazione di cui al presente art. sia il Ministero della salute, detta autorizzazione viene rilasciata dalla Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza.

9. Nei casi di cui al comma 8, il richiedente l'autorizzazione versa una tariffa da stabilirsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con decreto del Ministro della salute, ai sensi dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le relative entrate saranno utilizzate dal Ministero della salute, ai fini dell'attività di controllo sulla sperimentazione clinica dei medicinali.

10. Le entrate derivanti dalle tariffe di cui al comma 9 sono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

11. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale le indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, sono stabiliti:

a) il modello e il contenuto della domanda di cui al comma 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, le prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore, fatte salve ulteriori integrazioni definite ai sensi del comma 2 dell'art. 4 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439;

b) il modello e il contenuto della proposta di emendamenti di cui all'art. 11, comma 1, lettera a), relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;

c) la dichiarazione di conclusione o di cessazione della sperimentazione.

12. Le sperimentazioni cliniche sono condotte nelle strutture già individuate con gli appositi decreti del Ministro della salute.»

*Nota all'art. 36:*

— Per l'art. 11, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 5.

*Nota all'art. 37:*

— Per l'art. 13, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 2.»

*Nota all'art. 38:*

— Il testo dell'art. 17, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal presente decreto, così recita:

«Art. 17 (*Notifica delle reazioni avverse serie*). — 1. Il promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospette reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale o mettano in pericolo di vita, vengano registrate e notificate al più presto al Ministero della salute, nonché al/i Comitato/i etico/i interessato/i, e comunque entro sette giorni di calendario da quando il promotore della sperimentazione è venuto a conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

2. Tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese sono notificate al Ministero della salute e al/i Comitato/i etico/i interessato/i, al più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne è venuto a conoscenza per la prima volta.

3. Lo sperimentatore comunica immediatamente al promotore della sperimentazione le reazioni di cui al presente art..

4. Il promotore della sperimentazione registra tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza.

5. Il promotore della sperimentazione informa anche gli altri sperimentatori.

6. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, come indicato dal decreto di cui all'art. 18, il promotore della sperimentazione fornisce al Ministero della salute e ai Comitati etici coinvolti un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

7. Il Ministero della salute provvede a che tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di cui è venuto a conoscenza vengano immediatamente inserite in una banca dati europea alla quale, a norma dell'art. 11, comma 1, hanno accesso esclusivamente le Autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA) e la Commissione.»

*Nota all'art. 39:*

— Il testo dell'art. 22, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal presente decreto, così recita:

«Art. 22 (*Apparato sanzionatorio*). — 1. Chiunque viola il divieto di cui all'art. 1, comma 5, primo periodo, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 150.000.

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'art. 3, comma 1, lettere a), b), c), d) ed f), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

3. Chiunque viola le disposizioni di cui all'art. 4, comma 1, lettere a), d), f), g) e h), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

4. Chiunque viola le disposizioni di cui all'art. 5, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

5. Il promotore della sperimentazione o lo sperimentatore che iniziano la sperimentazione clinica senza aver ottenuto il parere favorevole del Comitato etico competente o in presenza di obiezioni motivate da parte delle Autorità competenti sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

6. Chiunque viola le disposizioni di cui all'art. 9, commi 5 e 6, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

7. Chiunque effettua sperimentazioni cliniche in strutture diverse da quelle indicate dall'art. 9, comma 12, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.

8. Chiunque prosegue una sperimentazione clinica sulla base di emendamenti sostanziali al protocollo non autorizzati è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

9. Chiunque viola le disposizioni adottate dalle autorità competenti, di cui all'art. 12, commi 1, 3, 5 e 6 è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

10. Al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 13, comma 1, ovvero la prosegue in caso di revoca o sospensione della stessa, si applica la sanzione di cui all'art. 23 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

11. Il direttore tecnico, responsabile dell'adempimento degli obblighi indicati dall'art. 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4, che ometta di adempiere agli obblighi di vigilanza e di attestazione ivi previsti è sottoposto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 10.000 a euro 30.000.

12. Il promotore della sperimentazione che non provveda, in tutto o in parte, a registrare gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore ai sensi dell'art. 16, comma 4, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

13. Il promotore della sperimentazione che viola la disposizione di cui all'art. 17, commi 1, 2 e 4, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.»

*Note all'art. 41:*

— Per l'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, vedi note all'art. 6.

— L'art. 147, comma 1, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, così recita:

«Art. 147 (*Sanzioni penali*). — 1. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa che inizia l'attività di produzione di medicinali o materie prime farmacologicamente attive senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'art. 50, ovvero la prosegue malgrado la revoca o la sospensione dell'autorizzazione stessa, è punito con l'arresto da sei mesi ad un anno e con l'ammenda da euro diecimila a euro centomila. Le medesime pene si applicano, altresì, a chi importa medicinali o materie prime farmacologicamente attive in assenza dell'autorizzazione prevista dall'art. 55 ovvero non effettua o non fa effettuare sui medicinali i controlli di qualità di cui all'art. 52, comma 8, lettera b). Tali pene si applicano anche a chi prosegue l'attività autorizzata pur essendo intervenuta la mancanza della persona qualificata di cui all'art. 50, comma 2, lettera c), o la sopravvenuta inidoneità delle attrezzature essenziali a produrre e controllare medicinali alle condizioni e con i requisiti autorizzati.»

07G0212