

altra informazione scritta fornita ai soggetti. Durante la partecipazione del soggetto allo studio, il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve ricevere una copia firmata e datata degli aggiornamenti del modulo di consenso informato ed una copia di eventuali modifiche delle informazioni scritte fornite ai soggetti.

4.8.12 Quando uno studio clinico (terapeutico o non terapeutico) include soggetti che possano essere arruolati nello studio solo con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto del soggetto (ad esempio: minori o pazienti con demenza grave), il soggetto deve essere informato in merito allo studio nella misura compatibile con la sua capacità di comprensione e, se è in grado, deve firmare e datare personalmente il modulo di consenso informato scritto.

4.8.13 Ad eccezione di quanto riferito nel punto 4.8.14, uno studio non terapeutico (cioè uno studio in cui non sia previsto un beneficio clinico diretto per il soggetto), deve essere condotto in soggetti che diano personalmente il loro consenso e che firmino e datino il modulo di consenso informato scritto.

4.8.14 Studi non terapeutici possono essere condotti in soggetti con il consenso di un rappresentante legalmente riconosciuto, purché siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) gli obiettivi dello studio non possono essere raggiunti da uno studio che coinvolga soggetti in grado di fornire personalmente il loro consenso informato;
- b) i rischi prevedibili per i soggetti siano modesti;
- c) l'impatto negativo sul benessere del soggetto sia ridotto al minimo e sia modesto;
- d) lo studio non sia vietato dalla legge;
- e) l'approvazione/parere favorevole dell'IRB/IEC sia espressamente richiesto in merito all'inclusione di questi soggetti e l'approvazione/parere favorevole tratti esaurientemente questo aspetto.

Questi studi, a meno che non sia giustificata un'eccezione, devono essere eseguiti in pazienti che presentino una malattia od una condizione fisica per il cui trattamento sia destinato il prodotto in studio. I soggetti in questi studi devono essere controllati in maniera particolarmente attenta e devono essere ritirati dallo studio se sembrano sottoposti a sofferenze indebite.

4.8.15 In situazioni d'emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione/parere favorevole documentato dell'IRB/IEC, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario (vedi 4.8.10).

4.10 Rapporti sullo stato di avanzamento.

4.10.1 Lo sperimentatore deve inviare annualmente dei riassunti scritti della situazione dello studio all'IRB/IEC o più di frequente, se richiesto dall'IRB/IEC.

4.10.2 Lo sperimentatore deve fornire tempestivamente rapporti scritti allo sponsor, all'IRB/IEC (vedi 3.3.8) e, se è il caso, all'istituzione in merito ad eventuali cambiamenti che influenzino la conduzione dello studio e/o che aumentino il rischio per i soggetti.

DAL PARAGRAFO 5.

5.11 Conferma della revisione da parte dell'IRB/IEC.

5.11.1 Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione:

- a) il nome e l'indirizzo dell'IRB/IEC dello sperimentatore/istituzione;
- b) la dichiarazione emessa dall'IRB/IEC riguardo alla propria conformità, da un punto di vista organizzativo ed operativo, alla GCP, alle leggi e alle disposizioni normative applicabili;

c) l'approvazione/opinione favorevole documentata dell'IRB/IEC e, qualora venga richiesto dallo sponsor, una copia del protocollo vigente, il/i modulo/i per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti, le procedure per il reclutamento degli stessi, la documentazione relativa ai pagamenti ed ai risarcimenti dei quali possono avvalersi i soggetti e qualsiasi altro documento che l'IRB/IEC possa aver richiesto.

5.11.2 Qualora l'IRB/IEC vincoli la propria approvazione/opinione favorevole alla/e modifica/che di qualsiasi aspetto della sperimentazione, come ad esempio la/e modifica/che del protocollo, del modulo per il consenso informato scritto e qualsiasi altra informazione scritta da fornire ai soggetti e/o altre procedure, lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione una copia della/e modifica/che apportata/e e dovrà conoscere la data in cui l'approvazione/opinione favorevole è stata espressa dall'IRB/IEC.

5.11.3 Lo sponsor deve ottenere dallo sperimentatore/istituzione la documentazione e le date riguardanti ogni riconferma di approvazione/riesame con opinione favorevole dell'IRB/IEC e di qualsiasi revoca o sospensione dell'approvazione/opinione favorevole.

98A4414

DECRETO 18 marzo 1998.

Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visti i decreti del Ministro della sanità 28 luglio e 25 agosto 1977, pubblicati rispettivamente nella *Gazzetta Ufficiale* 9 agosto 1977, n. 216, e 1° settembre 1977, n. 238;

Visto l'art. 6, comma 1, lettera c), della legge 23 dicembre 1978, n. 833;

Viste le direttive del Consiglio delle comunità europee del 28 marzo 1983, n. 83/189/CEE, e del 22 marzo 1988, n. 88/182/CEE, pubblicate nella *Gazzetta Ufficiale* delle Comunità europee, rispettivamente, n. L 109/8 del 26 aprile 1983 e n. 88/182/CEE del 22 marzo 1988, che prevedono una procedura d'informazione nel settore delle norme e delle regolamentazioni tecniche;

Visto l'art. 2 del decreto del Ministro della sanità 4 dicembre 1990, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 21 dicembre 1990, n. 297;

Visto l'art. 8, comma 11, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 19 giugno 1991, n. 139;

Visto il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* 15 giugno 1992, n. 139;

Visto l'art. 108 del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230;

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

Vista la circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 21 luglio 1997, n. 168, concernente la sperimentazione clinica dei medicinali;

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997, con il quale sono state recepite le linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Vista la proposta di direttiva n. 97/0197 del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, presentata dalla Commissione il 3 settembre 1997;

Vista la nota della Commissione europea del 13 novembre 1997, n. III/E/3/PHB/ivD(97), con la quale viene comunicato al Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, l'avviso che non sia necessaria la notifica del presente decreto alla Commissione europea nel quadro della procedura istituita dalla direttiva 83/189/CEE;

Ravvisata la necessità di adottare procedure che garantiscano nel modo più efficace la tutela di coloro che, previa espressione del consenso informato, partecipano alle sperimentazioni, consentendo, allo stesso tempo, la realizzazione tempestiva delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Considerato che dette procedure debbono ispirarsi a criteri di semplificazione e decentramento tali da evitare ogni duplicazione di valutazione da parte del Ministero della sanità e dei comitati etici nonché tali da definire diversi livelli di responsabilità per i citati organismi;

Considerata altresì l'opportunità di garantire un coordinamento nazionale, limitatamente alle sperimentazioni le cui implicazioni di sanità pubblica rivestano aspetti particolarmente problematici o di emergenza, tramite l'istituzione di un comitato etico nazionale per le sperimentazioni, la cui composizione sarà stabilita con separato decreto, fatte comunque salve le competenze e le prerogative dei comitati etici delle strutture che partecipano a tali sperimentazioni;

Rilevato che per la semplificazione delle procedure di autorizzazione della sperimentazione dei farmaci di nuova istituzione e dei relativi accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, dovrà procedersi ai sensi dell'art. 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n. 59, in relazione a quanto previsto dal numero 111 dell'allegato 1 alla medesima legge;

Visto il parere espresso dal Consiglio superiore di sanità - Sezione V, nella seduta del 21 maggio 1997;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco del 25 giugno 1997, concernente le modalità per l'esenzione dagli accertamenti di cui al decreto del Presidente della Repubblica del 21 settembre 1994, n. 754, sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche;

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, recante le linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici;

Ritenuto, nelle more dell'iter di approvazione della citata proposta di direttiva n. 97/0197, di adottare, tenuto conto dei summenzionati pareri espressi dal Consiglio superiore di sanità e dalla Commissione unica del farmaco, disposizioni concernenti la sperimentazione di medicinali diversi da quelli richiamati nel citato art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, fatte salve eventuali successive modifiche rese necessarie dall'approvazione della normativa comunitaria attualmente in corso d'esame;

Decreta:

Art. 1.

1. Il presente decreto si applica alla sperimentazione clinica dei medicinali diversi da quelli di nuova istituzione di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. Nei confronti dei medicinali di nuova istituzione continuano ad applicarsi, fino all'emanazione del relativo regolamento prevista dall'art. 20, comma 8, della legge 15 marzo 1997, n. 59, le disposizioni del decreto ministeriale 28 luglio 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977, rettificato con decreto ministeriale 25 agosto 1977, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 238 del 1° settembre 1977.

2. Non sono sottoposti alla disciplina del decreto ministeriale 28 luglio 1977, richiamato al comma 1, i medicinali per i quali sono disponibili sufficienti dati sulla qualità e sulla sicurezza d'impiego nell'uomo in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica.

3. La sussistenza dei requisiti di cui al comma 2 viene accertata da parte del comitato etico competente secondo la procedura di cui all'art. 2 oppure da parte del Ministero della sanità secondo la procedura di cui all'art. 3.

4. Nulla è mutato per quanto riguarda i medicinali impiegati nelle sperimentazioni di cui al decreto ministeriale 4 dicembre 1990 e di cui all'art. 108 del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 230.

Art. 2.

1. Qualora il medicinale che si intende sottoporre a sperimentazione rientri in una o più delle fattispecie elencate nell'allegato 1 e non rientri in nessuna delle fattispecie di cui all'allegato 2 del presente decreto, l'esenzione di un medicinale dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione, viene richiesta dal proponente della sperimentazione stessa alla struttura sanitaria interessata, che sottopone la domanda al comitato etico locale.

2. Nell'ipotesi prevista dal comma 1, la domanda viene presentata in conformità alle modalità stabilite con la circolare ministeriale 10 luglio 1997, n. 8, unitamente alla dichiarazione del proponente relativa alla ricorrenza dei requisiti previsti dal comma 2 dell'art. 1 e dal comma 1 del presente articolo.

3. Ai fini del presente decreto, per comitato etico locale si intende il comitato etico della struttura sanitaria di cui all'art. 2 del decreto ministeriale 27 aprile 1992, nella quale si chiede di svolgere la sperimentazione, se trattasi di sperimentazione monocentrica, o della struttura di cui al citato art. 2 del decreto ministeriale 27 aprile 1992, nella quale opera lo sperimentatore coordinatore, per le sperimentazioni multicentriche; in assenza di comitato etico nell'ambito della struttura nella quale si intende svolgere la sperimentazione, si fa riferimento al comitato della regione o della provincia autonoma, ove esistente, o a quella di una struttura pubblica appositamente individuato dalla regione o provincia autonoma.

4. I comitati etici di cui al comma 3 devono essere in possesso dei requisiti minimi e devono operare secondo le procedure previsti dalle «Linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica» di cui al decreto ministeriale 15 luglio 1997 richiamato in premessa, tenendo conto anche delle linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici di cui al decreto ministeriale 18 marzo 1998.

5. I comitati etici si pronunciano entro sessanta giorni dalla ricezione della domanda.

6. Le deliberazioni del comitato etico su ciascuna domanda di cui al comma 1 vengono notificate per iscritto dal responsabile della struttura sanitaria o di ricerca interessata al richiedente e, per conoscenza, al Ministero della sanità, entro trenta giorni dalla decisione stessa. La delibera deve contenere, separatamente, il giudizio sulla notorietà del farmaco e le valutazioni di competenza del comitato etico ai sensi delle «Linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica».

7. Qualora il comitato etico ritenga che il medicinale debba essere sottoposto agli accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, il proponente la sperimentazione può, entro trenta giorni dalla ricezione della deliberazione del comitato etico, chiedere al Ministero della sanità che la questione venga esaminata dal comitato etico nazionale.

Art. 3.

1. Nei casi elencati nell'allegato 2, nonché nei casi in cui non ricorra alcuna delle condizioni elencate nell'allegato 1, l'esenzione dagli obblighi di cui all'art. 1, comma 1, viene richiesta dal proponente della sperimentazione al Ministero della sanità - Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.

2. Le domande di cui al comma 1 sono presentate dal proponente in conformità alla circolare ministeriale

10 luglio 1997, n. 8, unitamente alla dichiarazione relativa alla sussistenza dei requisiti previsti dal comma 2 dell'art. 1 e dal comma 1 del presente articolo.

Art. 4.

1. È consentito di presentare una sola domanda per ottenere un identico giudizio di notorietà per un dato medicinale.

2. Nel presentare una domanda di esenzione dagli accertamenti di cui al presente decreto, il proponente deve comunque allegare eventuali esiti sfavorevoli all'esenzione sullo stesso medicinale, anche se per sperimentazioni diverse, comunque espressi dalle autorità competenti nei dodici mesi precedenti alla presentazione della domanda.

Art. 5.

1. Nulla è mutato nel merito delle procedure adottate dai responsabili delle strutture sanitarie e di ricerca per autorizzare l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche, salvo il fatto che dette autorizzazioni possono intervenire solo previa acquisizione del giudizio di notorietà e del parere favorevole nel merito del comitato etico competente.

Art. 6.

1. È istituito, presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, il comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

2. Il comitato:

a) esprime giudizio sulla notorietà del farmaco nelle ipotesi disciplinate dagli articoli 2, comma 7, e 3;

b) coordina le valutazioni etico-scientifiche di sperimentazioni multicentriche di rilevante interesse nazionale, su incarico espressamente conferito dal Ministro della sanità;

c) svolge gli ulteriori compiti specificati nel decreto del Ministro della sanità di costituzione dell'organo.

Art. 7.

1. Presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità sono istituiti:

a) il registro dei comitati etici;

b) il registro dei giudizi di notorietà dei medicinali di non nuova istituzione;

c) il registro delle sperimentazioni.

2. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera a), i responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca, di cui all'art. 2, trasmettono entro sessanta giorni dalla entrata in vigore del presente decreto,

oppure entro trenta giorni dalla costituzione dei comitati stessi, al Ministero della sanità copia della delibera di istituzione del comitato.

3. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera *b*), il responsabile della struttura sanitaria o di ricerca trasmette al Ministero della sanità copia della decisione ai sensi dell'art. 2, comma 6.

4. Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1, lettera *c*), il proponente la sperimentazione trasmette al Ministero della sanità, entro trenta giorni dall'arruolamento del primo paziente per ciascun centro, copia del giudizio di notorietà, nonché le informazioni di cui all'allegato 2a, corredato dello schema riassuntivo 1-*bis*, nonché, quando applicabili, le informazioni di cui agli allegati 2b, 2c, 2d, 2e, 4-*bis*, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, della richiamata circolare ministeriale 10 luglio 1997, n. 8.

5. I proponenti le sperimentazioni sono tenuti a trasmettere al Ministero della sanità, dietro richiesta, copia della documentazione presentata a livello locale per ottenere il giudizio di notorietà sul medicinale o l'autorizzazione alla sperimentazione.

6. Il Ministero della sanità effettua, a campione, la vigilanza sulle modalità di istituzione e di funzionamento dei comitati etici nonché sulle attività svolte dagli stessi nell'ambito della materia disciplinata dal presente decreto e dal decreto 15 luglio 1997.

Art. 8.

Le strutture sanitarie o di ricerca istituiscono:

a) il registro dei giudizi di notorietà dei medicinali di non nuova istituzione rilasciati dalla medesima struttura;

b) il registro delle sperimentazioni cliniche dei medicinali autorizzate ai sensi del decreto ministeriale 15 luglio 1997 e del presente decreto.

Detti registri sono tenuti a disposizione per le attività di vigilanza del Ministero della sanità.

Art. 9.

1. Le domande di riconoscimento di medicinali di non nuova istituzione, già presentate al Ministero della sanità, per le quali il Ministero non abbia, entro la data di entrata in vigore del presente decreto, completata la relativa valutazione e che non permangano, ai sensi del presente decreto, di competenza del Ministero della sanità, debbono essere presentate in copia dai proponenti alle strutture sanitarie o di ricerca, previa eventuale integrazione anche ai sensi dell'art. 4 comma 2, ai fini del rilascio del giudizio sulla notorietà del medicinale da parte dei relativi comitati etici locali. Fanno eccezione le domande per le quali il Ministero ha comunicato al proponente di aver richiesto gli accertamenti dell'Istituto superiore di sanità di cui all'art. 1, comma 1, lettera *c*), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754; la decisione su dette domande resta nella competenza del Ministero della sanità.

2. Ai fini dell'ulteriore trattazione da parte del Ministero della sanità, le domande che restano di competenza del Ministero stesso sono confermate, da parte dei proponenti, entro trenta giorni dalla entrata in vigore del presente decreto.

3. Fatte salve eventuali diverse determinazioni del Ministero della sanità, in relazione alle caratteristiche dei singoli medicinali, a decorrere dal 1° ottobre 1998, il giudizio di notorietà per il riconoscimento di medicinali di non nuova istituzione può essere utilizzato per un periodo di tre anni.

Art. 10.

1. Il decreto ministeriale 15 luglio 1997 è integrato come segue:

a) dopo il comma 4 dell'art. 3 è inserito il seguente comma 5:

«5. In caso di valutazione sfavorevole di una sperimentazione da parte di un comitato etico, e di una ulteriore nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, anche se modificata in una o più parti, è fatto obbligo al richiedente di allegare alla domanda copia/e dell'esito della/e precedente/i valutazione/i»;

b) alla fine del comma 2 dell'art. 4 è inserito il seguente periodo: «e purché istituito ed operante nell'ambito di una struttura pubblica».

2. L'allegato 2 al decreto ministeriale 15 luglio 1997 è integrato dall'allegato 3 del presente decreto.

3. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 18 marzo 1998

Il Ministro: BINDI

*Registrato alla Corte dei conti il 6 maggio 1998
Registro n. 1 Sanità, foglio n. 141*

ALLEGATO I

*Condizioni per le quali il giudizio di notorietà sui medicinali di non nuova istituzione deve essere richiesto ai Comitati etici ai fini della esenzione dagli accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera *c*), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.*

L'esenzione dagli accertamenti da espletare da parte dell'Istituto superiore di sanità sulla innocuità e la composizione del medicinale prima della sperimentazione sull'uomo, deve essere richiesta al comitato etico locale nei casi in cui il proponente dichiara, documentandolo:

a) che per il medicinale sono disponibili sufficienti dati relativi alla qualità ed alla sicurezza nell'uomo, in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica;

b) che il medicinale rientra in una o più delle condizioni di affidabilità di cui al successivo punto I, nell'ambito delle specifiche previste dal successivo punto II.

I) *Condizioni di affidabilità per i medicinali da utilizzare nelle sperimentazioni di fase II, III, bioequivalenza e biodisponibilità:*

a) il medicinale è già autorizzato all'immissione in commercio in uno o più Paesi di cui al punto III;

b) il medicinale è già stato sottoposto a sperimentazione completata di fase uguale o precedente a quella proposta, con risultati favorevoli, in uno o più Paesi di cui al punto III;

c) il medicinale è stato esplicitamente autorizzato, per una sperimentazione di fase uguale a quella che si propone, dalla struttura centrale di uno o più Paesi di cui al punto III;

d) il medicinale è già stato utilizzato con risultati favorevoli, dando prova di qualità e sicurezza nell'uomo, in rapporto alle indicazioni terapeutiche proposte, come comprovato da dati della letteratura scientifica internazionale;

Il punto d) è limitato alle sperimentazioni proposte da strutture universitarie, istituzioni pubbliche di ricerca, istituti pubblici di ricovero e cura a carattere scientifico e alla valutazione di comitati etici di dette strutture, con la clausola che i risultati non verranno utilizzati a fini dell'A.I.C.

II) *Specifiche delle condizioni di affidabilità di cui al punto I:*

Quanto elencato al punto I deve riferirsi a medicinali che nella sperimentazione proposta vengano utilizzati con le seguenti caratteristiche rispetto alle sperimentazioni o alle autorizzazioni elencate al punto I medesimo:

a) indicazione uguale; se diversa purché supportata da dati clinici adeguati anche di fase I o II;

b) dosaggio, posologia e durata del trattamento uguali; se differenti, purché supportati da dati clinici adeguati anche di fase I o II;

c) associazioni uguali;

d) eccipienti anche diversi purché già utilizzati nell'uomo;

e) coloranti e aromi anche diversi purché conformi a quanto previsto rispettivamente dal decreto ministeriale 27 febbraio 1996, n. 209 e dal decreto legislativo 25 gennaio 1992, n. 107;

f) stessa via di somministrazione; se diversa purché supportata da dati clinici adeguati anche di fase I o II.

III) *Paesi richiamati al punto I:*

a) Paesi aderenti allo Spazio economico europeo di cui alla legge 8 luglio 1993 n. 300:

«Ratifica ed esecuzione dell'accordo per lo Spazio economico europeo» pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 391 del 16 agosto 1993;

b) Australia, Canada, Nuova Zelanda, Stati Uniti d'America.

ALLEGATO 2

Condizioni per le quali il giudizio di notorietà sui medicinali di non nuova istituzione deve essere richiesto al Ministero della sanità ai fini della esenzione dagli accertamenti di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.

L'esenzione dagli accertamenti da espletare da parte dell'Istituto superiore di sanità sulla innocuità e la composizione del medicinale prima della sperimentazione sull'uomo deve essere richiesta al Ministero della sanità nei casi in cui il proponente dichiara, documentandolo:

1) che per il medicinale sono disponibili sufficienti dati relativi alla qualità ed alla sicurezza nell'uomo, in rapporto alla indicazione terapeutica proposta per la sperimentazione clinica;

2) che il medicinale proposto per la sperimentazione non rientra nelle condizioni di cui all'allegato 1;

oppure

che trattasi di ricorso al Ministero, avverso ad un parere del comitato etico competente ritenuto illegittimo o errato, ai sensi dell'art. 2, comma 7;

oppure

che trattasi di uno dei seguenti casi:

a) medicinali per terapia genica e vaccini genici;

b) oligonucleotidi antisense e ribozimi;

c) medicinali per terapie cellulari somatiche;

d) radiofarmaci;

e) sostanze stupefacenti o psicotrope;

f) medicinali per il trattamento delle farmacotossico-dipendenze;

g) medicinali per la fecondazione/riproduzione assistita.

ALLEGATO 3

(Il presente allegato integra l'allegato 2 al decreto ministeriale 15 luglio 1997)

LINEE GUIDA PER LA QUALITÀ

Chimica dei principi attivi

Requisiti relativi ai principi attivi

Sviluppo di prodotti farmaceutici e processo di convalida

Procedura del drug master file europeo per i principi attivi

Eccipienti nel dossier di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto medicinale

Materiali plastici primari per l'imballaggio

Limitazioni all'impiego dell'ossido di etilene nella produzione di prodotti medicinali

Impiego delle radiazioni ionizzanti nella produzione di prodotti medicinali

Produzione del prodotto finito

Specifiche e prove di controllo sul prodotto finito

Analisi di stabilità di principi attivi e di prodotti medicinali nuovi (*)

Impurità nei principi attivi nuovi

Convalida analitica

Convalida delle procedure di analisi: definizione e terminologia (*)

Qualità di forme farmaceutiche orali solide a rilascio prolungato

Radiofarmaci

Radiofarmaci basati su anticorpi monoclonali

Qualità di rimedi a base di erbe

LINEE GUIDA PER I PRODOTTI OTTENUTI DA BIOTECNOLOGIA

Produzione e controllo di qualità di prodotti medicinali derivati dalla tecnologia del DNA ricombinante

Qualità dei prodotti medicinali derivati dalla biotecnologia: analisi dei costrutti di espressione nelle cellule utilizzate per la produzione di farmaci contenenti r-DNA di derivazione proteica

Produzione e controllo di qualità di prodotti a base di citochine ottenuti per via biotecnologica

Produzione e controllo di qualità di anticorpi monoclonali

Qualità dei prodotti derivati dalla biotecnologia: test di stabilità sui medicinali derivati dalla biotecnologia/biologia

Prodotti di terapia genica: aspetti di qualità nella produzione di vettori e cellule somatiche geneticamente modificate

Impiego di animali transgenici nella produzione di prodotti medicinali biologici ad uso umano

Validazione delle procedure di eliminazione e inattivazione del virus

Validazione delle procedure di eliminazione e inattivazione del virus: scelta dei virus

Riduzione dei rischi di trasmissione di agenti dell'encefalopatia spongiforme tramite prodotti medicinali

Saggi su campioni di origine biologica

Prodotti medicinali derivati da sangue e plasma umani

Analisi del plasma pool

Armonizzazione dei requisiti per i vaccini influenzali

Allergeni

LINEE GUIDA PER LE PROVE FARMACO-TOSSICOLOGICHE

Tossicità a dose singola

Tossicità a dosi ripetute

Studi sulla distribuzione nei tessuti in seguito alla somministrazione di dosi ripetute

Studi di riproduzione

Individuazione della tossicità sulla riproduzione per i prodotti medicinali

Tossicità riproduttiva: tossicità a carico della fertilità maschile (*)

Analisi del potenziale mutagenico di prodotti medicinali

Genotossicità: aspetti specifici dei test normativi di genotossicità per prodotti farmaceutici (*)

Potenziale cancerogeno

Necessità di studi di cancerogenesi sui prodotti farmaceutici (*)

Scelta dei dosaggi appropriati per gli studi di cancerogenesi di prodotti farmaceutici

Valutazione dell'esposizione sistemica negli studi di tossicità

Studi di farmacocinetica e metabolici nella valutazione della tollerabilità di nuovi prodotti medicinali negli animali

Saggi non-clinici di tollerabilità locale dei prodotti medicinali

Analisi precliniche di tollerabilità biologica su prodotti medicinali derivati dalla biotecnologia

LINEE GUIDA SULL'AMBIENTE

Valutazione del rischio ambientale per prodotti medicinali ad uso umano contenenti o composti da organismi geneticamente modificati

Problemi relativi alla sostituzione dei CFC nei prodotti medicinali

Sostituzione dei clorofluorocarburi (CFC) nei prodotti inalatori a dose controllata

(*) Le linee guida sono state messe a punto nell'ambito della Conferenza internazionale sull'armonizzazione.

98A4415

DECRETO 19 marzo 1998.

Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto l'art. 6, comma 1, lettera c), e l'art. 42 della legge 23 dicembre 1978 n. 833, pubblicato nel supplemento della *Gazzetta Ufficiale* 28 dicembre 1978, n. 360;

Visto il decreto del Ministro della sanità 4 dicembre 1990 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 21 dicembre 1990, n. 297;

Visto l'art. 8, comma 11, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 19 giugno 1991, n. 139;

Visto il decreto del Ministro della sanità 27 aprile 1992 pubblicato nel supplemento della *Gazzetta Ufficiale* 15 giugno 1992, n. 139;

Visto in particolare il comma 1 dell'art. 2 del predetto decreto che cita «... *omissis* ...», le sperimentazioni cliniche effettuate in Italia devono essere condotte in cliniche universitarie, in strutture ospedaliere o in altre strutture a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità»;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 30 dicembre 1992, n. 305;

Visto l'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 19 gennaio 1995, n. 15;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 pubblicato sul supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* 20 febbraio 1997, n. 47;

Vista la circolare ministeriale 10 luglio 1997, n. 8 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 21 luglio 1997, n. 168, concernente la sperimentazione clinica dei medicinali;

Visto il decreto del Ministro della sanità 15 luglio 1997 pubblicato sul supplemento ordinario della *Gazzetta Ufficiale* 18 agosto 1997, n. 191 - serie generale - inerente il recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali;

Visto il decreto del Ministro della sanità 19 luglio 1993 concernente le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità, all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità dei soggetti interessati, integrato e modificato dal decreto 22 dicembre 1997 pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 10 febbraio 1998, n. 33;

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998 recante le linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici;