

Direzione Generale della Valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza  
**Ufficio Sperimentazione Clinica dei medicinali  
ed uso speciale di farmaci non autorizzati**

Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001  
(pubblicato sulla G.U. n. 294 del 19 dicembre 2001)

**Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.**

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

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

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

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

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

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

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

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 26 gennaio 2001;

Udito il parere del Consiglio superiore di sanità, espresso dalla Sezione V nella seduta del 30 gennaio 2001;

Udito il parere del Consiglio di Stato, espresso dalla Sezione consultiva per gli atti normativi nell'adunanza del 23 aprile 2001;

Considerato che le competenti Commissioni parlamentari non hanno espresso il prescritto parere entro i termini assegnati;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 2 agosto 2001;

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

EMANA

il seguente regolamento:

Art. 1.

*Ambito di applicazione*

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

Art. 2.

### *Definizione*

1. La sperimentazione clinica di fase I comprende un insieme di studi sul soggetto volontario sano o ammalato, che riguarda la determinazione del profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un farmaco. Nei soggetti ammalati, questi studi possono includere la valutazione di indici di efficacia nel caso di farmaci per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze che presentano rischi non accettabili nei volontari sani.
2. Tali studi possono essere eseguiti sull'uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l'attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità o che presentano rischi non accettabili nei volontari.
3. Prima di procedere all'avvio della sperimentazione clinica di un medicinale di nuova istituzione, così come definito all'articolo 3, i richiedenti sono tenuti ad acquisire il parere favorevole dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754.

### Art. 3.

#### *Prodotto farmaceutico di nuova istituzione*

1. Ai fini degli accertamenti di cui all'articolo 1, comma 1, lettera c), del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754, che precedono l'avvio degli studi clinici, per nuovo prodotto farmaceutico o prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicinale come definito nell'articolo 1, commi 1 e 2, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, che rientri in una delle seguenti categorie:
  - a) non sia mai stato utilizzato nell'uomo;
  - b) sia stato utilizzato nell'uomo, ma in modo inadeguato o insufficiente secondo una motivata determinazione del Ministero della sanità o del Comitato etico locale, ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998.

### Art. 4.

#### *Domanda relativa all'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto*

1. La domanda, redatta in carta da bollo, relativa agli accertamenti di cui all'articolo 3, comma 1, deve essere inviata all'Istituto superiore di sanità, corredata di:
  - a) documentazione e, eventualmente, materiali pertinenti all'accertamento della qualità;
  - b) documentazione preclinica pertinente all'accertamento dell'efficacia;
  - c) documentazione preclinica pertinente all'accertamento della sicurezza;
  - d) programma di sperimentazione clinica di fase I;
  - e) ricevuta di versamento della tariffa, prevista dal decreto ministeriale 6 marzo 1992, e successive modifiche, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 13 aprile 1992;
  - f) copia della comunicazione delle determinazioni del Comitato etico locale o del Ministero della sanità nei casi previsti dall'articolo 3, comma 1, lettera b).
2. Con decreto del Presidente dell'Istituto superiore di sanità è individuata la documentazione di cui al comma 1, lettere a), b), c) e d), da allegare alla domanda. Il decreto è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.
3. Copia della domanda, priva di allegati, deve essere trasmessa dal richiedente al Ministero della sanità, direzione generale per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza.

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

#### Art. 5.

##### *Accertamenti istruttori*

1. L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui all'articolo 4, comma 1, richiedendo, ove necessario, supplementi di documentazione o colloqui con esperti designati dal richiedente, formula un parere sulla ammissibilità alla sperimentazione di fase I del nuovo prodotto farmaceutico, in base:
  - a) alla valutazione della qualità del prodotto, anche mediante verifiche su campioni ove necessario;
  - b) alla valutazione del rapporto fra rischi prevedibili e benefici ipotizzabili in relazione ai risultati della sperimentazione pre-clinica.
2. Il parere sull'ammissibilità indica, se del caso, i limiti e le condizioni cui è subordinata la sperimentazione di fase I; esso è comunicato entro sessanta giorni dalla data di cui all'articolo 4, comma 4, al Ministero della sanità ed al richiedente.
3. Per la sperimentazione di fase I realizzata direttamente su pazienti oncologici, portatori di AIDS o di altre malattie per le quali i farmaci non possono essere utilizzati in soggetti volontari sani, il parere sull'ammissibilità si riferisce esclusivamente all'avvio della sperimentazione del farmaco; in tal caso le modalità dell'esecuzione del protocollo sono rimesse alle valutazioni del Comitato etico in cui opera lo sperimentatore coordinatore. Ai fini dell'accertamento della qualità, efficacia e sicurezza del prodotto farmaceutico, il termine procedimentale di cui al comma 2, è ridotto a trenta giorni per la comunicazione dell'esito dell'attività istruttoria. Il Comitato etico potrà iniziare la propria attività istruttoria sullo stesso protocollo anche in attesa del parere definitivo sull'ammissibilità da parte dell'Istituto superiore di sanità.
4. Il termine di sessanta giorni è sospeso quando l'Istituto superiore di sanità invita il richiedente a regolarizzare la domanda, ad integrare la documentazione o a partecipare ad una audizione.
5. La domanda decade se il richiedente non risponde entro il termine di un anno dalla data di ricevimento delle richieste dell'Istituto di cui al comma 4.

#### Art. 6.

##### *Modifiche delle modalità di sperimentazione*

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

#### Art. 7.

##### *Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione*

1. Per l'espletamento degli adempimenti di cui all'articolo 5 è istituita, presso l'Istituto superiore di sanità, la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I.
2. La Commissione, nominata dal Ministro della sanità, è composta dal presidente dell'Istituto, dal direttore della direzione generale per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del

Ministero della sanità, nonché da sei esperti nelle materie di cui all'articolo 4, comma 1; tre di tali esperti sono scelti tra personalità del mondo scientifico estranee al Ministero della sanità e all'Istituto. Il presidente dell'Istituto superiore di sanità e il direttore della direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza del Ministero della sanità possono nominare un delegato.

3. Il Ministro della sanità approva con decreto un elenco di ulteriori esperti che la Commissione consulta in casi specifici.
4. L'incarico dei Componenti di cui al comma 2 e degli esperti di cui al comma 3 è triennale e può essere rinnovato più volte per gli appartenenti all'Istituto superiore di sanità e per due volte per gli esterni.

#### Art. 8.

##### *Lavori della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione*

1. La Commissione è presieduta dal presidente dell'Istituto superiore di sanità o dal suo delegato e si riunisce, su convocazione del presidente, almeno una volta al mese.
2. La Commissione si avvale di ulteriori esperti, scelti dall'elenco di cui all'articolo 7, comma 3.
3. Per la validità delle sedute è necessaria la presenza di almeno cinque componenti della Commissione, incluso il presidente o il suo delegato. La Commissione delibera a maggioranza dei presenti. In caso di parità di voti prevale il voto del presidente.
4. Ai componenti della Commissione di cui all'articolo 7, comma 2, e agli esperti di cui al comma 2 del presente articolo, spetta un gettone di presenza il cui ammontare, a carico dell'Istituto superiore di sanità, è stabilito con decreto del Ministro della sanità, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze. Gli esperti, se estranei all'amministrazione dello Stato, sono equiparati, ai fini dell'eventuale trattamento di missione, ai dipendenti con qualifica di dirigente di prima fascia dell'amministrazione dello Stato.

#### Art. 9.

##### *Medicinali di particolare importanza e riduzione di termini procedurali*

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

#### Art. 10.

##### *Rapporto sui risultati*

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

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'articolo 5, comma 3.

Art. 12.

*Entrata in vigore*

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

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

Dato a Roma, addì 21 settembre 2001

CIAMPI

BERLUSCONI, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

FRATTINI, *Ministro per la funzione pubblica*

SIRCHIA, *Ministro della salute*