

# MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 27 gennaio 2023

Regolamentazione della fase transitoria ai sensi dell'articolo 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento, i comitati etici territoriali, i comitati etici a valenza nazionale e l'Agenzia italiana del farmaco. (23A00851)

(GU n.31 del 7-2-2023)

## IL MINISTRO DELLA SALUTE

Visto il decreto del Ministro della sanità 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 marzo 1998, recante «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche» e successive modifiche;

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

Visto il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle buone pratiche cliniche nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico»;

Visto il decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», con il quale è stata istituita l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e, in particolare, l'art. 48;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 novembre 2021, recante «Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52.»;

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», e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, recante «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»;

Visto il decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 3 marzo 2008, n. 53, recante «Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico» e successive determinazioni di modifica delle Appendici adottate dall'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle

politiche sociali, 7 novembre 2008, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 6 aprile 2009, n. 80, recante «Modifiche ed integrazioni ai decreti 19 marzo 1998, recante "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali"»;

Visto il decreto Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 14 luglio 2009, recante «Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 14 settembre 2009, n. 213;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più livello di tutela della salute, convertito con modificazioni nella legge 8 novembre 2012, n. 189»;

Visto il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (di seguito regolamento), e in particolare l'art. 98 ai sensi del quale «In deroga all'art. 96, paragrafo 1, del presente regolamento, se la richiesta di autorizzazione a una sperimentazione clinica è presentata nel periodo compreso tra i sei mesi dalla data di pubblicazione dell'avviso di cui all'art. 82, paragrafo 3, del presente regolamento e i diciotto mesi dalla data di pubblicazione di tale avviso, oppure, qualora la pubblicazione di tale avviso avvenga prima del 28 novembre 2015, qualora la domanda sia presentata tra il 28 maggio 2016 e il 28 maggio 2017, tale sperimentazione clinica può essere avviata in conformità degli articoli 6, 7 e 9 della direttiva 2001/20/CE. Tale sperimentazione clinica continua a essere disciplinata da detta direttiva fino a quarantadue mesi dalla data di pubblicazione dell'avviso di cui all'art. 82, paragrafo 3, del presente regolamento, oppure, qualora la pubblicazione avvenga prima del 28 novembre 2015, fino al 28 maggio 2019»;

Visto il decreto del Ministro della salute 27 aprile 2015, recante «Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto superiore di sanità all'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 9 giugno 2015, n. 131;

Visto il decreto del Ministro della salute 7 settembre 2017, recante «Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana 2 novembre 2017, n. 256;

Vista la legge 11 gennaio 2018, n. 3, recante «Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica dei medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute»;

Visto, in particolare, l'art. 2, comma 15, della richiamata legge 11 gennaio 2018, n. 3, il quale prevede che, entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della medesima legge, con decreto del Ministero della salute, viene istituita l'Agenzia italiana del farmaco, e' regolamentata la fase transitoria fino alla completa attuazione del regolamento (UE) n. 536/2014, in relazione alle attività di valutazione e alle modalità di interazione tra il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'art. 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, i comitati etici territoriali e l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto del Ministro della salute 19 aprile 2018, recante «Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'art. 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3», di cui è stata data comunicazione in Gazzetta Ufficiale 10 maggio 2018, n. 107;

Visto il decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52, recante «Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3»;

Visto il decreto del Ministro della salute 27 maggio 2021, recante

«Ricostituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici», di cui e' stata data comunicazione in Gazzetta Ufficiale 14 giugno 2021, n. 140;

Visto il decreto del Ministro della salute 1° febbraio 2022, recante «Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale», pubblicato nella Gazzetta Ufficiale 16 marzo 2022, n. 63;

Visto il decreto del Ministro della salute 26 gennaio 2023, recante: «Individuazione dei comitati etici territoriali, ai sensi dell'art. 2, comma 7, della legge 11 gennaio 2018, n. 3»;

Considerato che occorre provvedere a regolamentare la fase transitoria cosi' come previsto dal richiamato art. 2, comma 15, della legge 11 gennaio 2018, n. 3;

Visto il parere prot. 8126 del 24 gennaio 2023, espresso dall'Agenzia italiana del farmaco;

Decreta:

Art. 1

Ambito di applicazione e disciplina applicabile

1. Il presente decreto si applica:

a) alle domande di autorizzazione agli emendamenti sostanziali alle sperimentazioni cliniche sui medicinali gia' autorizzate alla data della sua entrata in vigore, in conformita' alla direttiva n. 2001/20/CE, come recepita dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211;

b) alle domande di autorizzazione agli emendamenti sostanziali alle sperimentazioni cliniche sui medicinali presentate entro la data del 30 gennaio 2023, per le quali il promotore abbia scelto di avviare la sperimentazione clinica in conformita' agli articoli 6, 7 e 9 della direttiva 2001/20/CE, come recepiti dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, in forza della disposizione transitoria di cui all'art. 98 del regolamento.

2. Le sperimentazioni cliniche, di cui al comma 1 continuano a essere disciplinate dalla direttiva n. 2001/20/CE, cosi' come recepita dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e dalle norme del presente decreto, sino al 31 gennaio 2025, come previsto dall'art. 98, paragrafo 1, del regolamento. Resta ferma la facolta' per il promotore, anche in data antecedente al termine della fase transitoria, di procedere alla sottomissione della richiesta di passaggio della sperimentazione clinica alla disciplina del regolamento, mediante caricamento della relativa documentazione nel Clinical Trial Information System (CTIS).

3. Per quanto non espressamente disciplinato dal presente decreto si applicano le disposizioni del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, ad eccezione degli articoli 6,7, 8 e 9, commi 9 e 10, abrogati ai sensi dell'art. 2, comma 12, della legge n. 3 del 2018.

4. E' concessa al promotore la facolta' di richiedere che la valutazione della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica, pur se presentata tramite l'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica dei medicinali (di seguito OsSC), venga effettuata in applicazione dei requisiti sostanziali del regolamento, purché il promotore stesso dichiari espressamente che tale richiesta e' finalizzata al successivo passaggio della sperimentazione clinica al regolamento stesso, al quale si impegna.

Art. 2

Presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica

1. La domanda, di cui all'art. 1, comma 1, predisposta secondo le disposizioni del decreto del Ministro della salute 21 dicembre 2007 richiamato in premessa e della determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco (di seguito AIFA) 7 gennaio 2013, n. 1, e' presentata dal promotore della sperimentazione clinica all'AIFA e al comitato etico territoriale o a valenza nazionale (di seguito per brevità

«CET/CEN»), competente a livello nazionale per tutti i centri sperimentali inclusi nella domanda, così come individuato ai sensi del successivo comma 3, sulla base di un modello unico pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA.

2. Il promotore presenta la domanda di autorizzazione di cui al comma 1 esclusivamente tramite l'OsSC, caricando la ricevuta di pagamento della tariffa unica di cui al decreto ministeriale, previsto dall'art. 2, comma 5, della legge n. 3 del 2018 e la documentazione di cui alla determina AIFA 7 gennaio 2013, n. 1. Non è consentito subordinare l'avvio e la prosecuzione dell'iter regolatorio di valutazione della domanda di autorizzazione alla presentazione da parte del promotore della medesima domanda di autorizzazione e della relativa documentazione allegata in altre sedi o Portali diversi dall'OsSC. Attraverso l'OsSC la domanda di autorizzazione e la relativa documentazione sono disponibili contemporaneamente all'AIFA e al CET/CEN.

3. Nella domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica di cui al comma 1 viene indicato il CET/CEN competente per la valutazione etica di cui all'art. 7 del regolamento e tutti i centri sperimentali nei quali verrà condotta la sperimentazione clinica. Il medesimo comitato etico coordinatore individuato per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica non può essere modificato nel corso della conduzione della sperimentazione clinica ed è incaricato della valutazione anche degli eventuali successivi emendamenti.

4. È facoltà del promotore presentare la documentazione relativa alla domanda di autorizzazione in lingua italiana o in lingua inglese, fatta eccezione per la sinossi del protocollo e la documentazione rivolta al paziente, che dovranno essere presentate in lingua italiana.

5. La documentazione relativa alla parte II della domanda di autorizzazione, di cui all'art. 7 del regolamento, può essere presentata secondo i modelli UE raccolti nelle Clinical Trials Guidelines EudraLex (Volume 10), o quelli definiti dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (di seguito Centro di coordinamento).

6. Il promotore può avviare la sperimentazione clinica o implementare l'emendamento sostanziale solo qualora l'AIFA non gli abbia comunicato tramite OsSC obiezioni motivate entro il termine di cui al successivo art. 3, dopo aver ottenuto il parere favorevole da parte del CET/CEN competente reso sugli aspetti compresi nella parte II di cui all'art. 7 del regolamento, nonché dopo la sottoscrizione del contratto con il rappresentante legale o suo delegato del centro sperimentale, di cui al successivo comma 7. Resta ferma la necessità dell'autorizzazione espressa alla sperimentazione clinica e ai relativi emendamenti sostanziali da parte di AIFA nei casi indicati dall'art. 9, comma 6, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

7. Il contratto tra il promotore e il centro sperimentale deve essere sottoscritto entro il termine massimo di sette giorni dall'autorizzazione della sperimentazione clinica da parte dell'AIFA o dalla scadenza del termine per l'adozione della stessa e dalla comunicazione del parere favorevole da parte del CET/CEN, fermo restando che se la stipula è avvenuta precedentemente, l'efficacia del contratto è comunque subordinata ai provvedimenti favorevoli da parte dell'AIFA e del CET/CEN competente.

8. Gli emendamenti notificati, nonché quelli relativi ai soli aspetti di cui all'art. 7 del regolamento, sono presentati, per il tramite dell'OsSC, esclusivamente al CET/CEN.

9. Per le sperimentazioni in corso alla data di entrata in vigore del presente decreto, nel caso in cui il precedente comitato etico coordinatore non possa continuare a svolgere le proprie funzioni, oppure in tutti i casi in cui il CET/CEN competente inizialmente individuato ai sensi dei precedenti commi 1 e 2 non possa più svolgere le proprie funzioni, è onere del promotore individuare il comitato etico competente, al momento della presentazione della domanda di autorizzazione del primo emendamento sostanziale.

## Attivita' di valutazione

1. Le attivita' di validazione amministrativa e di valutazione scientifica delle domande di autorizzazione sono gestite tramite l'OsSC.

2. La valutazione della domanda di autorizzazione e' suddivisa in due parti, definite, rispettivamente parte I e parte II. La valutazione della parte I delle domande di autorizzazione attiene agli aspetti di cui all'art. 6 del regolamento. La valutazione della parte II delle domande di autorizzazione attiene agli aspetti di cui all'art. 7 del regolamento.

3. L'AIFA effettua la valutazione per gli aspetti della parte I, di cui all'art. 6 del regolamento, nei termini stabiliti dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. A tal fine l'AIFA ed il CET/CEN interagiscono tramite l'OsSC. Per tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I, l'AIFA si avvale della valutazione tecnico-scientifica dell'Istituto superiore di sanita' e del parere espresso dalla Commissione di cui all'art. 7 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439.

4. Il CET/CEN verifica la completezza della domanda per quanto attiene alla documentazione relativa agli aspetti di cui all'art. 7 del regolamento e, entro i termini indicati al successivo comma 5, decorrenti dalla data di ricevimento della domanda di autorizzazione presentata dal promotore nella forma prescritta in conformita' a quanto previsto dal presente decreto, e' tenuto a completare la valutazione degli aspetti relativi alla parte II della domanda di autorizzazione, di cui all'art. 7 del richiamato regolamento, nonche' degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione.

5. Il termine per la valutazione da parte del CET/CEN delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e' di sessanta giorni. Il termine per la valutazione delle domande di autorizzazione agli emendamenti sostanziali e' di trentacinque giorni; la valutazione da parte del CET/CEN non puo' essere iniziata prima della sottomissione formale della domanda di autorizzazione nella forma prescritta.

6. Entro i termini di cui al comma 5 del presente articolo, il CET/CEN puo' richiedere al promotore, per motivi debitamente giustificati e una sola volta, informazioni aggiuntive ovvero comunicare al promotore eventuali obiezioni motivate. Il promotore, entro il termine di quindici giorni dalla ricezione della richiesta, e' tenuto a fornire le informazioni aggiuntive ovvero a modificare il contenuto della domanda di autorizzazione. In questo caso il termine di cui al comma 5 del presente articolo e' sospeso fino alla data di acquisizione delle informazioni o modifiche richieste.

7. Ove il promotore non fornisca le informazioni aggiuntive ovvero le modifiche entro il termine di cui al comma 5, la domanda si considera decaduta.

8. Non e' ammessa proroga ai termini per la valutazione delle domande di autorizzazione da parte del CET/CEN, salvo quanto previsto per le sperimentazioni su terapie geniche, terapie cellulari somatiche, nonche' per tutti i medicinali che contengano organismi geneticamente modificati, per le quali si applicano le disposizioni di cui all'art. 9, comma 4, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

9. Il parere del CET/CEN competente e' unico, valido su tutto il territorio nazionale e vincolante per tutti i centri sperimentali inclusi nella domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica e ai successivi emendamenti sostanziali. Il parere viene inserito nell'OsSC entro i tre giorni lavorativi dall'adozione dello stesso.

10. In caso di diniego da parte dell'AIFA o di parere unico non favorevole da parte del CET/CEN, il promotore puo' ripresentare domanda, una volta risolte le obiezioni ricevute. Qualora il promotore ritenga di modificare gli elementi della sperimentazione, recependo le motivazioni che hanno determinato il parere unico non favorevole, o qualora intenda presentare una nuova domanda relativa alla stessa sperimentazione, modificata in una o piu' parti, potra' presentare la nuova domanda solo al medesimo comitato che ha espresso il richiamato parere unico non favorevole, corredata del medesimo parere.

## Art. 4

## Interazioni e cooperazione tra autorità competenti e comitati etici

1. I CET/CEN possono richiedere il supporto del Centro di coordinamento per gli aspetti di cui al paragrafo 1 dell'art. 7 del regolamento. La richiesta deve pervenire in via preventiva in modo da consentire una valutazione entro i termini di cui al precedente art. 3, con le modalità individuate dal Centro di coordinamento e pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA. La richiesta di supporto e consulenza al Centro di coordinamento non comporta sospensione dei termini.

2. Il Centro di coordinamento valuta la pertinenza delle richieste di supporto ai fini dell'accettazione delle stesse e ne dà tempestiva comunicazione al comitato etico richiedente.

3. A seguito dell'avvio della sperimentazione clinica, l'AIFA può consultare il CET/CEN per la valutazione delle comunicazioni da parte del promotore relative agli aspetti di sicurezza della sperimentazione, nonché per le informazioni di cui all'art. 44, paragrafi 1 e 2, del regolamento.

4. I provvedimenti di sospensione o revoca dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche e dei relativi emendamenti di iniziativa dell'AIFA sono tempestivamente comunicati al CET/CEN competente e comunque notificati entro tre giorni lavorativi tramite l'OsSC.

5. Il CET/CEN comunica tempestivamente ad AIFA, e comunque notifica entro tre giorni lavorativi tramite l'OsSC, eventuali provvedimenti adottati in relazione a sperimentazioni cliniche in corso, approvate ai sensi della direttiva 2001/20/CE.

6. L'AIFA interagisce con le Autorità competenti degli Stati membri dell'Unione europea e con l'Agenzia europea dei medicinali, anche per il tramite dell'apposita sezione di Eudravigilance, per gli aspetti relativi alla sicurezza delle sperimentazioni cliniche.

## Art. 5

## Tariffa unica

1. Per le sperimentazioni di cui al presente decreto trovano applicazione le disposizioni in materia di tariffa unica stabilite dal decreto del Ministro della salute di cui all'art. 2, comma 5, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.

## Art. 6

## Disposizioni transitorie

1. Le domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali a sperimentazioni cliniche sui medicinali per le quali la procedura di valutazione risulti già avviata alla data di entrata in vigore del presente decreto e sia già stato rilasciato il parere favorevole da parte del comitato etico coordinatore, si intendono approvate dai comitati etici degli altri centri partecipanti (comitati etici satellite) in assenza di un formale provvedimento sfavorevole, entro i termini di cui all'art. 7 del decreto legislativo n. 211 del 2003, abrogato per effetto dell'entrata in vigore dei decreti di cui all'art. 2, commi 5 e 7, della legge n. 3 del 2018.

2. Le domande di autorizzazione di sperimentazioni cliniche ed emendamenti sostanziali a sperimentazioni cliniche sui medicinali per le quali siano scaduti i termini di valutazione di cui all'abrogato art. 7 del decreto legislativo n. 211/2003 in assenza di un formale provvedimento e per cui sia già stato rilasciato il parere favorevole da parte del comitato etico coordinatore, si intendono approvate dai comitati etici satellite, a far data dall'entrata in vigore del presente decreto, salvo notifica all'AIFA dell'esito della valutazione tramite l'OsSC entro quindici giorni dall'entrata in vigore del presente decreto.

Art. 7

Entrata in vigore

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

2. Il presente decreto e' trasmesso al competente organo di controllo.

Roma, 27 gennaio 2023

Il Ministro: Schillaci

Registrato alla Corte dei conti il 3 febbraio 2023

Ufficio di controllo sugli atti del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, del Ministero dell'istruzione, del Ministero dell'universita' e della ricerca, del Ministero della cultura, del Ministero della salute, reg. n. 267