

CIRCOLARI

MINISTERO DELLA SANITÀ

CIRCOLARE 8 aprile 1999, n. 6.

Chiarimenti sui decreti ministeriali 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998 pubblicati nella Gazzetta Ufficiale n. 123 del 28 maggio 1998.

PREMESSA.

La presente circolare riguarda i decreti ministeriali in oggetto indicati, e più precisamente vuole chiarire i seguenti punti, di non univoca interpretazione, dei decreti suddetti.

1. *Decreto ministeriale 18 marzo 1998 «Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici».*

Allegato 1, punto 2.2: La composizione dei comitati etici deve globalmente garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico/metodologici degli studi proposti. A tal fine i comitati etici dovrebbero preferibilmente includere un nucleo di esperti comprendente: ecc.

Al riguardo si precisa che il decreto è connotato come «linee guida di riferimento» da adottarsi non appena ciò sia compatibile con quanto consentito dalla realtà locale.

Pertanto il comitato etico legittimato ai compiti di cui alla normativa vigente deve obbligatoriamente essere conforme almeno a quanto previsto dal decreto ministeriale 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997.

È appena il caso di sottolineare che un adeguamento della composizione del comitato etico a quanto previsto dal decreto ministeriale 18 marzo 1998 oltre che auspicabile in merito alle nuove competenze conferite al comitato stesso dai nuovi decreti, è indice di responsabilità da parte della struttura sanitaria, nonché garanzia per gli sponsor che ivi vogliono eseguire sperimentazioni.

Anche per quanto riguarda il comitato etico degli IRCCS di diritto pubblico e di diritto privato, esso deve essere composto da membri prevalentemente estranei all'istituzione che si avvale del comitato e la presidenza del medesimo deve essere preferibilmente affidata a componente non dipendente della istituzione.

Appendice all'allegato al decreto ministeriale, punto 3.2: 3.2.1. L'IRB/IEC deve essere composto da un numero ragionevole di membri che globalmente possiedono le qualifiche e l'esperienza necessarie per esaminare e valutare gli aspetti scientifici, medici ed etici dello studio proposto. Si raccomanda che l'IRB/IEC comprenda:

a) almeno cinque membri;

b) almeno un membro la cui area di interesse primario sia di carattere non scientifico;

c) almeno un membro che sia indipendente dall'istituzione/dal centro di sperimentazione.

Nel sottolineare che l'appendice all'allegato al decreto ministeriale riguarda i principali riferimenti al comitato etico dall'allegato al decreto ministeriale 15 luglio 1997, si fa presente che il componente individuato dal punto b) non deve coincidere con quello individuato dal punto c).

È necessario pertanto che all'interno dell'IRB/IEC ci sia un membro la cui area di interesse primario sia di carattere non scientifico e almeno un membro che sia indipendente dall'istituzione/dal centro di sperimentazione.

2. *Decreto 18 marzo 1998 «Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali».*

Art. 2, comma 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.

Al riguardo si ricorda che la dichiarazione concernente la conformità della produzione dei medicinali in sperimentazione alle norme vigenti in materia di buona pratica di produzione, prevista dall'allegato 1 della circolare n. 8 del 10 luglio 1997, deve essere trasmessa alla struttura competente per la delibazione.

Nei casi di trasmissione della domanda di delibazione al comitato etico locale si raccomanda di dettagliare con precisione in base a quali elementi le domande sono di competenza del comitato etico locale stesso.

Art. 2, comma 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 ministe-

riale 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 etico della regione o della provincia autonoma, ove esistente o a quello di una struttura pubblica appositamente individuato dalla regione o provincia autonoma.

Al riguardo si precisa che nel caso di sperimentazioni multicentriche è indispensabile che ci sia uno sperimentatore coordinatore, come previsto oltre che dal decreto in analisi anche dal decreto ministeriale 15 luglio 1997, art. 4, comma 3 e allegato 1, paragrafo 1.19. Il comitato etico locale della struttura sanitaria, ove opera lo sperimentatore coordinatore, deve esprimere sia il giudizio di notorietà sul farmaco utilizzato nella sperimentazione sia l'approvazione, tanto sotto l'aspetto etico che sotto quello scientifico, del protocollo di studio. Non è prevista, quindi, la richiesta di pareri ad altri comitati eventualmente presenti nella stessa struttura sanitaria.

Il comitato etico locale ove opera lo sperimentatore coordinatore, in caso di studi multicentrici, può chiedere al proponente la sperimentazione modifiche del protocollo ritenute necessarie per esprimere i pareri suddetti. Gli altri comitati etici della multicentrica dovranno valutare a loro volta la sperimentazione, ma potranno accettare o rifiutare in toto il parere del comitato etico del centro ove opera lo sperimentatore coordinatore. Il rifiuto o l'accettazione di una sperimentazione da parte di un comitato etico riguarda, oltre gli aspetti organizzativi propri della struttura, anche tutti i pareri sulla sperimentazione stessa, siano essi scientifici ed etici, compreso quindi il giudizio di notorietà, espressi dal comitato dello sperimentatore coordinatore.

Il comitato etico del centro in cui opera lo sperimentatore coordinatore, legittimato a esprimere il parere di cui al decreto ministeriale, deve essere necessariamente italiano. Non sono quindi ritenuti validi pareri rilasciati da comitati etici stranieri; è ovviamente possibile che esista un centro coordinatore estero, ma ai fini dell'applicazione del decreto ministeriale deve essere individuato anche uno sperimentatore coordinatore per l'Italia.

Quando la struttura ove opera lo sperimentatore coordinatore è priva di comitato etico, il comitato etico regionale, ove esistente, deve individuarsi come comitato etico di riferimento per dare il giudizio di notorietà e/o l'approvazione al protocollo. In questo caso la deliberazione data dal comitato etico regionale avrà lo stesso valore di quella rilasciata da altri comitati etici locali.

In assenza del comitato etico regionale, la regione o la provincia autonoma individua come comitato etico di riferimento il comitato etico di una struttura pubblica.

I comitati etici privati o di strutture private non sono legittimati ad esprimere né il giudizio di notorietà né l'approvazione del protocollo.

Nessuna norma vieta che tali comitati, qualora il proponente lo ritenga utile, possano continuare ad esprimere i loro pareri a meri fini consultivi per il proponente stesso. Tuttavia detti pareri non debbono in alcun modo influenzare i comitati etici competenti e quindi non possono essere resi noti agli stessi.

Al comitato etico dell'IRCCS compete anche la valutazione delle sperimentazioni effettuate all'interno delle strutture periferiche successivamente riconosciute con decreto ministeriale, quali estensioni del medesimo.

Art. 2, comma 4: I comitati etici di cui al comma 3 devono essere in possesso dei requisiti minimi e devono operare secondo le procedure previste 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.

Al riguardo si precisa che non vi è discordanza tra il suddetto comma e quello relativo all'allegato 1, punto 2.2, del decreto ministeriale 18 marzo 1998 «Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici», richiamato al punto 1 della presente circolare.

Infatti tale decreto è connotato come «linee guida di riferimento» da adottarsi non appena ciò sia compatibile con quanto consentito dalla realtà locale.

Pertanto, come già ricordato, il comitato etico legittimato ad adempiere ai compiti di cui alla normativa vigente deve obbligatoriamente essere conforme almeno a quanto previsto dal decreto ministeriale 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997.

Art. 2, comma 5: I comitati etici si pronunciano entro sessanta giorni dalla ricezione della domanda.

Al riguardo si precisa che i sessanta giorni decorrono dal momento in cui la domanda, inviata dal proponente, arriva alla struttura sanitaria.

Art. 2, comma 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, sepa-

ratamente 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».

Al riguardo si precisa che il responsabile della struttura sanitaria o di ricerca interessata deve inviare per iscritto al richiedente e, per conoscenza al Ministero della sanità, entro trenta giorni dalla decisione, il giudizio di notorietà o il diniego al rilascio di tale giudizio.

È necessario che il giudizio di notorietà contenga precisi elementi di connotazione come indicato nell'allegato 1.

Il responsabile della struttura sanitaria deve altresì trasmettere al richiedente, nonché al Ministero, anche la comunicazione circa l'approvazione del protocollo ai sensi del decreto ministeriale 15 luglio 1997.

Art. 3, comma 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.

Al riguardo è necessario indicare con precisione in base a quali elementi le domande di delibazione o di emendamenti, trasmesse al Ministero, sono di competenza del Ministero della sanità stesso.

Art. 4, comma 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.

Al riguardo si precisa che per sperimentazioni diverse con uno stesso medicinale devono intendersi oltre che differenti piani clinici anche differenti studi afferenti allo stesso piano clinico. Per autorità competente si intende sia il comitato etico locale che il Ministero della sanità, ognuno per le proprie competenze.

Art. 7, comma 1, punto a): Presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della sanità sono istituiti:

a) il registro dei comitati etici.

I comitati etici che verranno inseriti nel registro sono solo quelli di strutture pubbliche, legittimati secondo il decreto ministeriale a rilasciare il giudizio di notorietà e a dare l'approvazione del protocollo, e pertanto conformi almeno alle linee guida di Buona pratica clinica di cui al decreto ministeriale 15 luglio 1997.

Art. 9, comma 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.

Al riguardo si precisa che dopo il 1° ottobre 1998, qualunque sia la data del loro rilascio, tutte le delibazioni hanno la validità di tre anni. Le sperimentazioni in corso, quelle cioè i cui pazienti hanno già iniziato il trattamento farmacologico alla data del 1° ottobre, possono essere completate.

Art. 2, comma 6 e art. 7, comma 2, comma 3, comma 4: Si ricorda la necessità di ottemperare a quanto previsto dal suddetto decreto in merito ai tempi delle comunicazioni al Ministero della sanità, per quanto riguarda:

a) le deliberazioni del comitato etico, entro trenta giorni (per quanto riguarda la delibazione, conformemente all'allegato 1);

b) la copia della delibera di istituzione del comitato etico, entro trenta giorni dalla sua costituzione, e per quelli già istituiti entro sessanta giorni dall'entrata in vigore del decreto ministeriale stesso (conformemente all'allegato 2);

c) l'inizio della sperimentazione, entro trenta giorni dall'arruolamento del primo paziente.

Allegato 1, punto I, lettera d):

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 di 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 ai fini dell'A.I.C.

Al riguardo si precisa che, ai fini del presente decreto ministeriale, per istituzioni pubbliche di ricerca devono intendersi anche le aziende ospedaliere e le aziende sanitarie locali, nel momento in cui dette strutture ricoprono le responsabilità di sponsor della sperimentazione ai sensi del decreto ministeriale 15 luglio 1997.

3. *Decreto 19 marzo 1998 «Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali».*

Art. 1, comma 1: Le sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase I sui volontari sani, nonché gli studi di bioequivalenza e biodisponibilità condotti con volontari sani, definiti all'allegato n. 1-*quater* della circolare 10 luglio 1997, n. 8, possono essere effettuati anche nelle strutture private solo se in possesso di riconoscimento di idoneità alla sperimentazione da rilasciarsi da parte della azienda sanitaria locale (A.S.L.) competente per territorio, a seguito di verifica periodica, di regola ogni tre anni, tramite accertamento ispettivo dei requisiti di cui all'allegato, e previa approvazione del comitato etico della A.S.L. competente per territorio o, in mancanza, del comitato etico pubblico di riferimento di cui all'art. 4, comma 2, del decreto ministeriale 15 luglio 1997, conforme alle linee guida di cui al decreto ministeriale 18 marzo 1998.

Art. 2, comma 2: Le sperimentazioni cliniche di cui all'art. 1 condotte sui pazienti invece che su volontari sani nonché le sperimentazioni di fase II e III, definite dall'allegato 1-*quater* della richiamata circolare 10 luglio 1997, n. 8, di natura multicentrica con la partecipazione di almeno una struttura pubblica, possono essere effettuate anche nelle istituzioni sanitarie private di cui all'art. 8, comma 5, del decreto legislativo 30 dicembre 1993, n. 502, accreditate e in possesso del riconoscimento di idoneità rilasciato dalla A.S.L. competente per territorio a seguito di verifica periodica, di regola ogni tre anni, tramite accertamento ispettivo dei requisiti minimi per l'esercizio delle attività sanitarie di cui al decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997, n. 47, e previa approvazione del comitato etico della A.S.L. competente per territorio o, in mancanza, del comitato etico pubblico di riferimento di cui al comma 2 dell'art. 4 del decreto ministeriale 15 luglio 1997, conforme alle linee guida di cui al decreto ministeriale 18 marzo 1998.

Allegato, paragrafo 4: Aspetti etici.

Per quel che riguarda gli aspetti etici è necessario che, per ciascun studio, i centri per la sperimentazione ottengano l'autorizzazione da parte del comitato etico pubblico competente ai sensi della normativa vigente, che deve seguire lo studio come previsto dalle norme vigenti:

Al riguardo si precisa che l'approvazione di cui sopra da parte del comitato etico della A.S.L. competente

per territorio o, in mancanza, del comitato etico pubblico di riferimento, si riferisce all'approvazione delle singole sperimentazioni e dei relativi protocolli sperimentali ai sensi dell'art. 3 del decreto ministeriale 15 luglio 1997 e non all'approvazione dell'idoneità del centro, che spetta esclusivamente agli organi tecnico-amministrativi della A.S.L. La composizione dei comitati etici di cui sopra, deve essere conforme non solo al decreto ministeriale 15 luglio 1997, ma anche alle linee guida del decreto ministeriale 18 marzo 1998.

È da precisare, inoltre, che il riconoscimento di idoneità alla sperimentazione, di cui all'art. 2, comma 2, deve essere limitato a uno o più rami specialistici che ovviamente debbono essere gli stessi previsti dall'accreditamento per l'assistenza.

Inoltre l'accreditamento a livelli assistenziale, di cui alle normative vigenti, da parte della regione, di un centro privato, costituisce uno dei requisiti indispensabili per il riconoscimento dell'idoneità del centro stesso ad eseguire sperimentazioni del centro stesso, come indicato dal decreto ministeriale, ma non consente di per sé automaticamente l'idoneità del centro alla sperimentazione.

Art. 4, comma 2: Ai fini della istituzione del registro di cui al comma 1 i responsabili delle strutture interessate trasmettono al Ministero della sanità la documentazione comprovante l'avvenuto riconoscimento di cui agli articoli 1 e 2, entro trenta giorni dal ricevimento di detto riconoscimento.

Si ricorda la necessità di ottemperare a quanto previsto nei tempi indicati dal decreto ministeriale.

Inoltre è necessario che nella comunicazione trasmessa dal centro privato al Ministero della sanità sia indicato il/i ramo/i specialistico/i per il/i quale/i il centro stesso è stato riconosciuto idoneo alla sperimentazione.

Quanto sopra si comunica al fine di fornire chiarimenti necessari per il lavoro di quanti sono coinvolti nell'attività di sperimentazione e al riguardo si preannuncia che, al fine di consentire che i comitati etici si adeguino nel migliore dei modi ai nuovi compiti a loro delegati dalla normativa recentemente emanata, il Ministero della sanità sta predisponendo l'avvio di corsi di formazione per i componenti dei comitati etici.

Il Ministro: BINDI

ALLEGATO 1

Indicazioni (ai sensi dell'art. 2, comma 6, del D.M. 18 marzo 1998, "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti....") per redigere il giudizio di notorietà da parte del responsabile della struttura sanitaria o di ricerca ove opera il Comitato etico che ha espresso il relativo giudizio ai fini della esenzione dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione

Al fine di uniformare le informazioni relative al giudizio di notorietà il relativo documento deve contenere, tra l'altro, quanto indicato nello schema che segue.

Intestazione del Comitato etico	luogo e data
N° protocollo della lettera	
Struttura ove opera il Comitato etico;	
Specificare se si tratta di Comitato etico regionale di riferimento ai sensi del D.M. 18 marzo 1998, art. 2, comma 4;	
Specificare se il Comitato etico ha espresso il giudizio di notorietà per una sperimentazione da condurre:	
<ul style="list-style-type: none"> - presso la struttura ove ha sede il Comitato etico; - presso altra struttura (specificare se struttura pubblica, nel caso in cui trattasi di Comitato etico di riferimento individuato dalla Regione, o struttura privata, nel caso di C.E. della A.S.L. nel cui territorio trovasi detta struttura privata). 	
<p>OGGETTO: esenzione dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione, ai sensi del decreto del Ministro della Sanità del 18 marzo 1998. Delibera del Comitato etico n°</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. SPONSOR: 2. DATA DELLA DOMANDA: 3. FASE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA: 4. TITOLO DEL PIANO CLINICO GENERALE: 5. N.RO PIANO CLINICO GENERALE: 6. PRINCIPIO ATTIVO: 7. PRODOTTO FARMACEUTICO/SPECIALITA' MEDICINALE: 8. CODICE ATC: 9. FORMA FARMACEUTICA: 10. VIA DI SOMMINISTRAZIONE: 11. DOSE MASSIMA PER SINGOLA SOMMINISTRAZIONE: 12. POSOLOGIA MASSIMA DIE: 13. DURATA DEL TRATTAMENTO: 14. ASSOCIAZIONI CON ALTRI FARMACI: 15. INDICAZIONI: 16. TIPOLOGIA GENERALE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO (PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE): 	

SOLO IN CASO DI PARERE FAVOREVOLE

In riferimento alla richiesta datata _____ concernente l'oggetto, si comunica che il Comitato Etico operante presso questa struttura nella seduta del _____ ha espresso parere favorevole al GIUDIZIO DI NOTORIETA' per il prodotto sopra indicato, che, pertanto, non viene assoggettato alle procedure di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del D.P.R. 754/94.

Si sottolinea che, ai sensi della normativa vigente, il giudizio di cui sopra non implica valutazioni di merito sulla sperimentazione; per tale valutazione, il protocollo sperimentale e le altre informazioni sulla sperimentazione debbono essere approvati dal Comitato etico di questa struttura e, in caso di sperimentazione multicentrica, anche dal Comitato etico di ciascuna altra struttura partecipante, ai sensi del D.M. 15 luglio 1997.

Si precisa, infine, che, qualora nella composizione o nelle fasi di preparazione del medicinale in oggetto vi sia impiego di materiale di origine bovina, è necessario attenersi a quanto previsto dalla normativa vigente in materia (Decreto Ministeriale del 14 febbraio 1997, G.U. n. 77 del 03-04-1997, D.M. 29 luglio 1998, G.U. n° 206 del 04-09-98, e successive modifiche).

***Il Responsabile della struttura sanitaria
(qualifica e nome)***

SOLO IN CASO DI PARERE NON FAVOREVOLE

In riferimento alla richiesta datata _____ concernente l'oggetto, si comunica che il Comitato Etico operante presso questa struttura nella seduta del _____ ha espresso parere NON favorevole al GIUDIZIO DI NOTORIETA' per il prodotto sopra indicato, con le seguenti motivazioni:

Pertanto, il medicinale oggetto della ricerca clinica dovrà essere sottoposto agli accertamenti dell'I.S.S. di cui all'art. 1, comma 1, lettera c), del D.P.R. 754/94.

“Il proponente la sperimentazione può, entro 30 giorni dalla ricezione della deliberazione del Comitato etico, chiedere al Ministero della Sanità che la questione venga esaminata dal Comitato etico nazionale” (D.M. 18 marzo 1998, “Modalità per l'esenzione dagli accertamenti...”, art. 2, comma 7).

***Il Responsabile della struttura sanitaria
(qualifica e nome)***

ALLEGATO 2

Comitati Etici

- denominazione C. E. (nome della struttura ove opera)

- Comitato Etico di

Azienda USL
Azienda Ospedaliera
Ospedale non Azienda
IRCCS pubblico
IRCCS privato
Università
Regione

- Comitato Etico di struttura pubblica individuata dalla Regione o P. Autonoma (specificare), come Comitato Etico di riferimento per le strutture prive del proprio

- data e n. delibera di istituzione

- organo che ha approvato la delibera

- N. totale componenti specificando di ogni membro la qualifica o l'area di competenza e la struttura di appartenenza

- N. componenti dipendenti dalla struttura

- N. componenti non dipendenti dalla struttura

- N. componenti di professionalità scientifica

- N. componenti di professionalità non scientifica

- adesione o meno ai requisiti minimi dei Comitati Etici previsti dal paragrafo 3.2. dell'allegato al D. M. 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali"

- adesione o meno alle "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici" D.M. 18.3.98

- indirizzo, tel. , fax

99A2896