

CAMERA DEI DEPUTATI N. 2384

PROPOSTA DI LEGGE

D'INIZIATIVA DEI DEPUTATI

**MISURACA, ACIERNO, AMATO, BAIAMONTE, BURANI PROCACCINI,
CARUSO, CHIUSOLI, CUCCU, D'IPPOLITO, DIVELLA, FILOCAMO,
GARRA, GIUDICE, LENTO, MICCICHÈ, MUSSOLINI, PRESTIGIACOMO,
SCARPA BONAZZA BUORA, STAGNO D'ALCONTRES**

Disposizioni in materia di sperimentazione ed utilizzazione di specialità medicinali e di incentivazioni per la ricerca farmacologica

Presentata il 2 ottobre 1996

ONOREVOLI COLLEGHI! — L'articolo 4, primo comma, numero 5, della legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, stabiliva che la ricerca e sperimentazione clinica, sperimentazione sugli animali, ai fini farmacologici, devono essere regolate con legge dello Stato.

Da allora e fino al 1991 trascorsero ben venti anni e il Governo, sollecitato da una direttiva comunitaria, emanava il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

Successivamente, il Governo presentava il decreto-legge 25 marzo 1996, n. 161. Tale decreto è però decaduto e non è stato più reiterato.

Nella prospettiva di rendere il Servizio sanitario nazionale, in relazione alla ricerca farmacologica, un servizio più efficiente al mondo del malato, onorevoli colleghi, si rende necessario proporre all'attenzione del potere legislativo l'approvazione di una legge che, in aggiunta alle norme esistenti, regolamenti la ricerca farmacologica in generale.

Poiché non esiste nella nostra legislazione alcuna normativa particolare sulla ricerca farmacologica circa le malattie rare, per cui la loro cura è « orfana », si rende ancor più urgente emanare apposite norme di regolamentazione dell'attività di ricerca e di incentivazione economico-fi-

nanziaria dei cosiddetti « farmaci orfani » (*orphan drug*).

A livello internazionale una simile legislazione esiste negli Stati Uniti e in Giappone.

L'Unione europea si è preoccupata di emanare, per linee generali, direttive agli Stati membri. Nonostante ciò, nessuno Stato europeo, neanche quello italiano, ha legiferato in relazione ai « farmaci orfani ». Si intende per « farmaco orfano » quel farmaco, che interessa una popolazione limitata o un'area di incidenza delimitata, che, per le notevoli risorse economico-finanziarie, da impiegare non è « appetito » dalle aziende farmaceutiche, che non investono in tale campo.

È in quest'ambito e in tal senso che la proposta di legge intende inserirsi al fine di spronare ed incentivare la ricerca, la sperimentazione e la messa in commercio di quei farmaci che riguardano le malattie rare. Si intendono, come malattie rare, quelle malattie che colpiscono un numero di soggetti non superiore a 20 mila.

Motivi di solidarietà verso i malati più « poveri », senza peso ed indifesi, è il fondamento morale della proposta.

Non può lo Stato dimenticare questa porzione, sia pur piccola, di cittadini, e non può permettere che subiscano un primo smacco dalla natura ed un secondo smacco dall'indifferenza verso i loro problemi di salute.

La Costituzione garantisce come diritto primario e assoluto anche la salute di questi cittadini. La legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale, approvata per attuare il dettato costituzionale, ha inteso dare tutela alla salute di tutti i cittadini, anche se la loro malattia è rara, attraverso cure appropriate, pertinenti ed efficaci.

A questo si può pervenire, onorevoli colleghi, attraverso la proposta di legge che mi onoro di presentare.

Sia l'Italia il primo Paese europeo che smuove questo sasso, sotto il quale si nascondono circa seimila malattie rare, e legiferi sensibilizzando, con tale esemplare legislazione, i *partner* europei.

PROPOSTA DI LEGGE

CAPO I

SPERIMENTAZIONE E UTILIZZAZIONE DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI

ART. 1.

(Modifica dell'articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178).

1. I commi 4, 5 e 6 dell'articolo 25 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono sostituiti dai seguenti:

« 4. Parimenti le disposizioni sull'autorizzazione alla immissione in commercio non si applicano ai medicinali di volta in volta preparati da imprese autorizzate alla produzione farmaceutica su prescrizione del medico, il quale si impegna a utilizzare i prodotti sotto la sua diretta e personale responsabilità a tutti gli effetti di legge. Il medico deve specificare nella prescrizione il nome, il cognome e l'indirizzo del paziente, nonché le esigenze particolari che giustificano il ricorso alla preparazione estemporanea; qualora non sia in grado di specificare i dati relativi al paziente, deve indicarne il motivo nella prescrizione e conservare comunque i dati predetti, una volta acquisiti. Prima del trattamento il medico deve, inoltre, ottenere il consenso informato del paziente e, qualora il trattamento venga praticato in ospedale o in altro presidio sanitario, anche privato, informare il direttore sanitario, o, in mancanza di questo, il responsabile sanitario.

5. Nell'ipotesi disciplinata dal comma 4, l'impresa farmaceutica è tenuta a comunicare entro tre giorni al Ministero della sanità le preparazioni effettuate su prescrizione del medico, allegando copia della prescrizione stessa e indicando il prezzo praticato e le modalità eseguite per la preparazione e il controllo. È fatto divieto

al produttore di sollecitare in qualunque modo, anche attraverso l'informazione scientifica sulle caratteristiche dei medicinali, le richieste del medico. Qualora in base ai dati comunicati ai sensi del presente comma si ravvisino rischi nell'uso del prodotto o incongruità nel prezzo praticato, il Ministro della sanità vieta o sottopone a limite e condizioni l'ulteriore preparazione e l'impiego del medicinale.

6. In caso di violazione delle disposizioni del comma 4, il medico è assoggettato a procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233. Salvo che il fatto costituisca reato, in caso di violazione delle disposizioni del comma 5 il produttore è assoggettato alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da lire 30 milioni a 180 milioni; qualora la violazione si ripeta il Ministro della sanità può ordinare la chiusura dello stabilimento per un periodo di tempo da uno a sei mesi ».

ART. 2.

(Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate).

1. Nel prescrivere un medicinale prodotto industrialmente, il medico deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministro della sanità.

2. In deroga al disposto del comma 1, in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati per quella indicazione terapeutica o per quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia consolidato e conforme a linee guida o a lavori pubblicati su giornali scientifici accreditati in campo in-

ternazionale. Il medico deve ottenere il consenso informato del paziente e annotare sulla cartella clinica o su apposita scheda, che è tenuto a conservare per cinque anni, le ragioni del ricorso alla facoltà prevista dal presente comma.

3. Per il trattamento di determinate patologie è consentito impiegare, anche in associazione, medicinali autorizzati per il commercio con diverse indicazioni terapeutiche, o diversa via o modalità di somministrazione, quando tale impiego sia suggerito da istituzioni o organi scientifici nazionali specificamente competenti e sia, conseguentemente, riconosciuto come idoneo con decreto del Ministro della sanità.

ART. 3.

(Impiego di un medicinale di cui non è autorizzato il commercio).

1. L'impiego di un medicinale industriale di cui non è autorizzata l'immissione in commercio è consentito esclusivamente:

a) su singoli pazienti, nelle ipotesi disciplinate dall'articolo 25, comma 7, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, nel rispetto delle condizioni specificate nell'articolo 4 della presente legge;

b) nel corso di sperimentazioni cliniche effettuate in conformità delle disposizioni previste nell'articolo 5;

c) in pazienti diversi da quelli reclutati ai fini della sperimentazione clinica, conformemente a quanto previsto dall'articolo 6.

ART. 4.

(Impiego di medicinali esteri, di cui non è autorizzato il commercio sul territorio nazionale).

1. Un medicinale posto regolarmente in vendita in Paesi esteri ma del quale non sia autorizzata l'immissione in commercio sul territorio nazionale può essere impiegato, sotto la diretta responsabilità del medico,

su singoli pazienti, quando non esista valida alternativa terapeutica. Il medico deve specificare, con le modalità da stabilire ai sensi dell'articolo 25, comma 7, lettera *b*), del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, le particolari esigenze che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed ottenere il consenso informato del paziente. Il medico che prescrive la terapia deve, entro tre giorni, informare il Ministero della sanità del trattamento praticato, tranne che nell'ipotesi che esso avvenga in ospedale in altra analoga struttura di ricovero e cura, anche privata; in questo caso, il medico deve informare il direttore sanitario, che, qualora lo ritenga opportuno in relazione alle caratteristiche del prodotto o alla reiterazione del suo impiego, informa a sua volta il Ministero della sanità.

2. Resta ferma la possibilità, per il paziente, di utilizzare il medicinale regolarmente introdotto sul territorio nazionale ai sensi dell'articolo 25, comma 7, lettera *a*), del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

ART. 5.

(Autorizzazione alla sperimentazione clinica).

1. Nessun medicinale può essere sottoposto a sperimentazione clinica senza autorizzazione sanitaria.

2. Con decreto del Ministro della sanità, da emanare ai sensi dell'articolo 17 della legge 23 agosto 1988, n.400, sono stabiliti:

a) i criteri per individuare i medicinali di nuova istituzione;

b) le fasi della sperimentazione clinica che richiedono autorizzazione, ai sensi del comma 1;

c) le modalità per il rilascio delle autorizzazioni e le relative procedure;

d) se del caso, le ipotesi in cui il silenzio dell'amministrazione costituisce « autorizzazione » ai sensi della presente legge.

ART. 6.

(Uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica).

1. In casi particolari, il Ministro della sanità può autorizzare, su richiesta dell'impresa interessata, l'uso al di fuori della sperimentazione clinica di un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano, ai sensi dell'articolo 5, o in Paese estero, privo dell'autorizzazione di cui all'articolo 8 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, destinato, quando non esista valida alternativa terapeutica, al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

2. L'autorizzazione all'uso del medicinale di cui al comma 1 può essere rilasciata soltanto qualora le seguenti condizioni:

a) il medicinale sia già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari, soprattutto quando si tratti di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi in fase seconda;

b) i dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera *a)* indicano ragionevoli elementi di presunzione di efficacia unitamente a buona tollerabilità.

3. La domanda diretta ad ottenere l'autorizzazione all'uso del medicinale nelle ipotesi disciplinate nei commi 1 e 2 deve specificare se l'impiego riguarda un nuovo medicinale o, invece, una nuova indicazione terapeutica o una nuova modalità di somministrazione o utilizzazione di un medicinale di cui è autorizzato il commercio. Alla domanda devono essere allegate:

a) la motivazione della richiesta;

b) la documentazione relativa agli studi clinici già effettuati e a quelli in corso.

4. La domanda di cui al comma 3 è esaminata dal Ministro della sanità che, entro trenta giorni dall'acquisizione degli atti, esprime parere sulla domanda stessa e sulla durata dell'eventuale autorizzazione. L'autorizzazione del Ministro della sanità può stabilire condizioni, limitazioni e adempimenti per l'uso del medicinale.

5. Il medicinale è fornito gratuitamente dall'impresa autorizzata al medico che, nel richiederlo, assume per iscritto la responsabilità del trattamento. Il medico deve ottenere il consenso informato del paziente.

6. Qualora l'utilizzazione avvenga al di fuori delle ipotesi indicate al comma 1, ovvero non vengano rispettati gli adempimenti e le limitazioni stabiliti nell'autorizzazione o qualora, comunque, lo ritenga opportuno per la tutela della salute pubblica, il Ministro della sanità può sospendere o vietare l'ulteriore cessione ed impiego dei medicinali di cui al presente articolo.

ART. 7.

(Sperimentazioni cliniche promosse dal Ministro della sanità).

1. Per esigenze di particolare rilevanza scientifica, medica e sociale, il Ministro della sanità può promuovere sperimentazioni cliniche o altri studi su medicinali.

2. Con apposito provvedimento, previa intesa con l'impresa farmaceutica interessata, il Ministro della sanità disciplina le modalità che devono essere osservate ai fini della sperimentazione.

3. Per le finalità di cui ai commi 1 e 2 del presente articolo, la tariffa prevista dall'articolo 12, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 541, è elevata da lire 3 milioni a lire 6 milioni. Restano confermate le altre tariffe stabilite dal Ministro della sanità in attuazione dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407.

4. All'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, sono aggiunte, in fine, le seguenti parole: « nonché per le

attività di sperimentazione clinica sui medicinali promosse dal Ministero della sanità ».

ART. 8.

(Ulteriori disposizioni sulla sperimentazione clinica).

1. Le sperimentazioni cliniche di medicinali possono essere effettuate soltanto:

a) nelle cliniche universitarie e negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico;

b) negli ospedali;

c) in altre strutture, anche ambulatoriali, a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità.

2. Sono a carico delle imprese farmaceutiche interessate alla sperimentazione del medicinale tutte le spese aggiuntive che la struttura sanitaria deve affrontare per effetto della sperimentazione, nonché le spese per l'idonea copertura assicurativa dei pazienti e dei volontari sani che prendono parte allo studio clinico. Tali spese, comprese le quote di ammortamento dei beni durevoli utilizzati per la sperimentazione, debbono essere individuate nell'accordo stipulato fra l'impresa farmaceutica e i legali rappresentanti delle strutture sanitarie di cui al comma 1.

3. Eventuali compensi al personale che partecipa all'attività di sperimentazione non possono essere oggetto di diretta contrattazione con gli interessati. Le modalità di attribuzione sono disciplinate con decreto dei Ministeri competenti, di concerto con il Ministero del tesoro, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400. L'onere conseguente è comunque a carico delle imprese farmaceutiche.

4. I volontari sani che prendono parte alla sperimentazione hanno diritto al rimborso delle spese sostenute ed alla compensazione dei mancati guadagni.

5. Le università e gli istituti di ricovero e cura, a carattere scientifico, istituzionalmente tenuti ad effettuare ricerca, anche in campo farmacologico, non possono co-

munque prevedere, per i pazienti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche, oneri ulteriori rispetto a quelli eventualmente previsti per le ordinarie prestazioni assistenziali erogate dal Servizio sanitario nazionale.

6. I soggetti di cui al comma 1, in mancanza di accordi con le imprese farmaceutiche di cui al comma 2, possono effettuare sperimentazioni cliniche di medicinali nei limiti di contributi, pubblici o privati, eventualmente ricevuti a tale scopo.

ART. 9.

(Prescrizione di preparazioni magistrali).

1. Fatto salvo il disposto del comma 2, i medici possono prescrivere preparazioni magistrali esclusivamente a base di principi attivi descritti nelle farmacopee dei Paesi dell'Unione europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese membro dell'Unione europea.

2. È consentita la prescrizione di preparazioni magistrali a base di principi attivi già contenuti in specialità medicinali la cui autorizzazione all'immissione in commercio sia stata revocata o non confermata per motivi attinenti ai rischi di impiego del principio attivo.

3. Il medico deve specificare nella ricetta le esigenze eccezionali che giustificano il ricorso alla prescrizione estemporanea e ottenere il consenso del paziente al trattamento. Il nome, il cognome e l'indirizzo del paziente, nonché il consenso ottenuto devono essere dichiarati sulla ricetta.

4. Le ricette di cui al comma 3, in originale o in copia, sono trasmesse mensilmente dal farmacista all'azienda sanitaria locale e all'azienda ospedaliera, che le inoltra al Ministero della sanità per le opportune verifiche, anche ai fini dell'eventuale applicazione dell'articolo 25, comma 8, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

5. Le disposizioni dei commi 3 e 4 non si applicano quando il medicinale è prescritto per indicazioni terapeutiche corrispondenti a quelle dei medicinali industriali autorizzati a base dello stesso principio attivo.

ART. 10.

(Modalità di acquisizione del consenso informato).

1. Con decreto del Ministro della sanità sono stabilite le modalità con le quali è acquisito, nei casi previsti dalla presente legge, il consenso informato del paziente o, quando indispensabile, di un suo familiare.

ART. 11.

(Limiti e modalità di raccolta e di cessione di materiali biologici e fini produttivi e di ricerca).

1. Sono vietate la raccolta e la cessione, per il successivo impiego a fini produttivi, di placenta, urine e altri materiali biologici, al di fuori dei casi e delle condizioni stabiliti con decreto del Ministro della sanità, da emanare, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, ai sensi dell'articolo 17, comma 3, della legge 23 agosto 1988, n. 400. Il divieto ha decorrenza dalla data di entrata in vigore del citato decreto del Ministro della sanità.

2. Le disposizioni del comma 1 non si applicano al sangue e ai suoi componenti e derivati, per i quali resta confermata la disciplina vigente.

3. Con decreto del Ministro della sanità, da emanare, di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, ai sensi del citato articolo 17, comma 3, della legge n. 400 del 1988, possono essere, altresì, stabilite le condizioni per la raccolta e cessione a fini di ricerca dei materiali di cui al comma 1.

ART. 12.

(Disposizioni transitorie).

1. Sono confermate le autorizzazioni alla sperimentazione clinica rilasciate anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge.

CAPO II

RICERCA SCIENTIFICA E FARMACOLOGICA PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE RARE

ART. 13.

(Farmaci orfani).

1. Ai fini della presente legge sono considerati farmaci orfani quei farmaci, come definiti dal decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, il cui impiego è finalizzato alla cura e alla guarigione delle malattie rare. Sono considerate rare quelle malattie che colpiscono un numero di persone inferiore a 20 mila a che sono presenti solo in una delimitata fascia geografica territoriale.

ART. 14.

(Sottocommissione nazionale della Commissione unica del farmaco sulle malattie rare).

1. È istituita presso il Ministero della sanità, la sottocommissione nazionale della Commissione unica del farmaco (CUF) sulle malattie rare, (CUFMARA) secondo le modalità da fissare con apposito regolamento, da approvare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, con decreto del Ministro della sanità, la quale si occupa dell'individuazione, anche su segnalazione di singoli cittadini o di associazioni o di chiunque ne abbia interesse, delle malattie rare e delle attività di coordinamento della ricerca scientifica e farmacologica nel campo delle malattie rare.

2. Fanno parte della sottocommissione di cui al comma 1 anche i rappresentanti di associazioni nella proporzione di un terzo dei commissari.

ART. 15.

(Incentivi alla sperimentazione finalizzata alla produzione di farmaci « orfani »).

1. Alle imprese farmaceutiche che intendono iniziare una sperimentazione finalizzata alla produzione di farmaci « orfani » si applica il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni. Esse godono dei seguenti benefici:

a) esenzione dal pagamento di imposte sulla produzione e sulla distribuzione dei farmaci « orfani », per tutta la durata dell'autorizzazione in esclusiva, prevista dalla lettera c) del presente comma;

b) contributo da parte dello Stato, nella misura del 50 per cento per ciascuna fase di sperimentazione;

c) autorizzazione in esclusiva per la vendita del prodotto per sette anni consecutivi;

d) esenzione dal pagamento della tassa per la domanda di autorizzazione alla commercializzazione del farmaco « orfano ».

ART. 16.

(Modalità di accesso alla sperimentazione).

1. Le imprese farmaceutiche che intendono accedere alla sperimentazione di farmaci « orfani » devono presentare al Ministero della sanità, a mezzo raccomandata con avviso di ricevimento, una domanda contenente:

a) un rapporto illustrativo sulla malattia e le ragioni per le quali si ritiene che la stessa debba considerarsi « rara ». In particolare, l'impresa deve indicare il numero di pazienti affetti dalla malattia ed altre indicazioni sulle caratteristiche de-

mografiche della popolazione che ne è affetta ed i motivi per i quali si ritiene che non vi siano ragionevoli aspettative di poter coprire i costi con i ricavi della normale vendita del prodotto;

b) i dati relativi all'impresa ed alla *équipe* di ricercatori o all'istituto di ricerca, che si occupa della sperimentazione, con indicazione del direttore tecnico;

c) l'attività svolta, anche all'estero, dall'*équipe* di ricercatori e dal direttore tecnico;

d) il nome del farmaco « orfano » e i suoi componenti; il dosaggio proposto; un rapporto sugli effetti, anche secondari, della medicina; un rapporto sui dati clinici e non, ad essa relativi; l'indicazione delle modalità di svolgimento delle fasi obbligatorie di cui all'articolo 18; l'indicazione della popolazione da cui possono trarsi i soggetti per l'indagine clinica;

e) le conclusioni del richiedente;

f) il costo previsto per la sperimentazione che deve essere omnicomprensivo e non soggetto a successive revisioni;

g) il costo di produzione del farmaco.

ART. 17.

(Provvedimenti della sottocommissione nazionale del CUF sulle malattie rare).

1. Il Ministro della sanità, entro trenta giorni improrogabili, rimette l'istanza e la relativa documentazione alla sottocommissione nazionale del CUF sulle malattie rare, di cui all'articolo 14.

2. Entro novanta giorni dalla data di presentazione la sottocommissione di cui al comma 1, acquisiti eventuali dati, deve esaminare la domanda di autorizzazione. Il termine può essere prorogato, esclusivamente per l'acquisizione di dati e di elementi di valutazione, per non oltre quarantacinque giorni. Decorsi tali termini la sottocommissione deve emettere uno dei seguenti provvedimenti:

a) ordinare la produzione di altridocumenti, se mancanti o incompleti, in

ordine alle indagini cliniche dando un termine per l'integrazione della domanda e dei documenti non superiore a sessanta giorni. La sottocommissione, entro i trenta giorni successivi alla scadenza del termine assegnato all'impresa, emette i provvedimenti definitivi;

b) proporre ed approvare il progetto di ricerca, se ritenuto formalmente e sostanzialmente circostanziato e fattibile;

c) rigettare con decisione motivata, la domanda, se ritenuta non formalmente né sostanzialmente fattibile o per gli altri così previsti;

3. Il Ministro della sanità emette il provvedimento motivato e definitivo di rigetto o di ammissione ai benefici previsti dall'articolo 15 entro i trenta giorni successivi.

ART. 18.

(Fasi di sviluppo della ricerca approvata).

1. All'impresa farmaceutica, ammessa ai benefici previsti dall'articolo 15 è fatto obbligo, entro trenta giorni, di comunicare al Ministero della sanità e alla CUFMARA l'inizio delle attività di ricerca, che sono articolate nelle seguenti fasi:

a) prima fase: prove pre-cliniche di laboratorio:

1) in questa fase devono essere effettuati *test* sugli animali della durata massima di tre anni; al termine massimo dei tre anni sono presentati i risultati alla CUFMARA, la quale, entro i due mesi successivi, deve pronunziarsi sul passaggio alla seconda fase;

b) seconda fase: presentazione dei *test* di indagine sul campione umano:

1) l'impresa entro trenta giorni della comunicazione deve sottoporre alla sottocommissione nazionale del CUF sulle malattie rare un *test* di indagine sul campione umano, che diviene operativo previa approvazione o silenzio assenso della

stessa sottocommissione, trascorsi trenta giorni dalla data di ricevimento;

2) il *test* deve indicare dove e come l'indagine sarà condotta; i componenti del prodotto da testare; la sua struttura chimica; gli effetti collaterali dello stesso, riscontrati sugli animali; il modo di produzione del farmaco;

c) terza fase: applicazione clinica:

1) prima sottofase, della durata di un anno: sperimentazione su un campione da dieci a quaranta pazienti volontari;

2) seconda sottofase, della durata di due anni; controllo su un campione da quaranta a cento pazienti volontari;

3) terza sottofase, della durata di tre anni: su un campione consistente di pazienti volontari in cliniche od ospedali.

d) quarta fase: rapporto riassuntivo:

1) l'impresa deve redigere un rapporto su tutti i dati scientifici relativi all'applicazione clinica del prodotto. Questo deve essere approvato dalla sottocommissione nazionale del CUF sulle malattie rare entro sessanta giorni.

e) quinta fase: approvazione o diniego:

1) su motivato parere scritto della sotto-commissione CUFMARA il Ministro della sanità emette il decreto di autorizzazione o di diniego alla commercializzazione del farmaco. Il termine per l'emissione del parere della CUFMARA è di giorni sessanta e quello per l'emissione del provvedimento del Ministro della sanità di trenta giorni; solo per gravissimi motivi tali termini sono prorogabili rispettivamente di trenta e di quindici giorni.

ART. 19.

(Procedimenti abbreviati).

1. Per le medicine relative a patologie molto gravi e per i farmaci salvavita, la seconda e la terza fase di cui all'articolo 18 possono essere abbreviate su autorizza-

zione del Ministro della sanità in una unica fase la cui durata è stabilita dalla CUF-MARA.

ART. 20.

(Commercializzazione del prodotto).

1. Dopo l'autorizzazione, il farmaco viene immesso sul mercato, ma l'impresa deve continuare a sottoporre alla sotto-commissione nazionale del CUF sulle malattie rare rapporti semestrali sulle eventuali reazioni collaterali e sugli effetti a lungo termine del prodotto, per la durata di anni sette.

ART. 21.

(Norme compatibili).

1. Le norme del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, in quanto compatibili con lo specifico contenuto della presente legge, sono applicabili alla ricerca scientifico-farmacologica sulle malattie rare.

ART. 22.

(Sanzioni penali e amministrative).

1. Alle imprese ed ai soggetti di cui alla presente legge si applicano le sanzioni penali e le sanzioni amministrative del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, e tutte le norme sanzionatorie previste da altre leggi sanitarie.

2. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove o consente la sperimentazione clinica di un medicinale in carenza dell'autorizzazione prevista dagli articoli 5, comma 1, e 17, e il medico che la effettua sono puniti con l'arresto fino a sei mesi. La stessa pena si applica al titolare o al legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove o consente l'impiego, al di fuori della sperimentazione clinica, di un medi-

cinale in carenza dell'autorizzazione prevista dagli articoli 6 e 19.

3. Il titolare o il legale rappresentante dell'impresa farmaceutica che promuove e consente la sperimentazione clinica di un medicinale in difformità dalle condizioni dell'autorizzazione prevista dagli articoli 5, comma 1, e 17, o in violazione delle disposizioni dell'articolo 8 o che pretende o consente che l'uso terapeutico di un prodotto sottoposto a sperimentazione clinica venga effettuato nell'inosservanza delle condizioni, limitazioni o adempimenti previsti dall'autorizzazione di cui agli articoli 6 e 17, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire 30 milioni a lire 180 milioni. La stessa sanzione si applica nei confronti del medico sperimentatore o utilizzatore del medicinale.

4. In caso di violazione delle disposizioni di cui ai commi 5 e 6 dell'articolo 8, i legali rappresentanti delle cliniche universitarie, degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, degli ospedali e delle altre strutture, anche ambulatoriali, ritenute idonee dal Ministero della sanità, sono soggetti alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire 20 milioni a lire 120 milioni.

5. La violazione di una delle disposizioni degli articoli 2, 4, 8, commi 2 e 3, e 9 costituisce per il medico e per i legali rappresentanti delle strutture sanitarie interessate, che esercitano la professione medica, violazione dei doveri professionali e deontologici, con conseguente obbligo di instaurazione del procedimento disciplinare previsto dal decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.

6. Chi raccoglie o cede materiali biologici in difformità da quanto previsto dall'articolo 11 è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire 10 milioni a lire 60 milioni; chi acquista gli stessi materiali è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da lire 30 milioni a lire 180 milioni.

ART. 23.

(Applicazione di norme).

1. L'articolo 26 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, continua ad applicarsi in quanto compatibile con la presente legge.

ART. 24.

(Autorizzazioni).

1. Sono confermate le autorizzazioni alla sperimentazione clinica per farmaci « orfani » rilasciate anteriormente alla data di entrata in vigore della presente legge.

2. Le imprese autorizzate vengono immediatamente ammesse dalla CUFMARA ai benefici incentivanti previsti dall'articolo 15, su richiesta documentata dalla sola attestazione rilasciata dal Ministro della sanità circa l'iniziata sperimentazione.

ART. 25.

(Copertura finanziaria).

1. Agli oneri derivanti dall'attuazione della presente legge, compresi quelli relativi al funzionamento della sottocommissione CUFMARA, si provvede con apposito stanziamento a carico dello stato di previsione della spesa del Ministero della sanità e del Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica.

2. Il Ministro del tesoro è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le necessarie variazioni di bilancio.

ART. 26.

(Entrata in vigore).

1. La presente legge entra in vigore il giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

