

SCHEMA DI VALUTAZIONE N. 39/2012
dei progetti di atti legislativi trasmessi ai sensi del protocollo
sull'applicazione dei principi di sussidiarietà e proporzionalità

TITOLO:	Proposta di regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE.		
NUMERO ATTO	COM(2012) 369 def		
NUMERO PROCEDURA	2012/0192 (COD)		
AUTORE	Commissione europea		
DATA DELL'ATTO	17/07/2012		
DATA DI TRASMISSIONE	17/07/2012		
SCADENZA OTTO SETTIMANE	15/10/2012		
ASSEGNATO IL	19/07/2012		
COMM.NE DI MERITO	12 ^a	Parere motivato entro	27/09/2012
COMM.NI CONSULTATE	2 ^a , 3 ^a e 14 ^a	Oss.ni e proposte entro	20/09/2012
OGGETTO	Revisione della direttiva 2001/20/CE ¹ a seguito del calo dell'attività di sperimentazione clinica verificatosi dopo la sua entrata in vigore, dovuto al solo parziale raggiungimento dell'obiettivo di un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche.		
BASE GIURIDICA	Trattato sul funzionamento dell'Unione europea , artt. 114 ("Il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale, adottano le misure relative al ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri che hanno per oggetto l'instaurazione ed il funzionamento del mercato interno") e 168, par. 4, lett. c) ("Il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione		

¹ "Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano", abrogata dall'art. 91 del testo in esame. La direttiva è stata recepita nell'ordinamento italiano con decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003.

La valutazione di impatto elaborata dai servizi della Commissione ([SWD\(2012\) 201](#)) individua due principali ordini di problemi nel testo della direttiva attualmente vigente:

- 1) separazione della presentazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione dal *follow-up* normativo;
- 2) maggiori difficoltà di conduzione delle sperimentazioni cliniche a causa di requisiti normativi non rispondenti ad esigenze e fattori pratici;
- 3) rispetto della buona pratica clinica in un contesto di sempre maggiore globalizzazione della ricerca.

del Comitato economico e sociale e del Comitato delle regioni, contribuiscono alla realizzazione" dell'obiettivo della garanzia di un livello elevato di protezione della salute umana "adottando, per affrontare i problemi comuni di sicurezza (...), misure che fissino parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali e dei dispositivi di impiego medico").

PRINCIPIO DI SUSSIDIARIETÀ

CONFORME in termini di:

necessità dell'intervento delle istituzioni dell'Unione: solo un regolamento può garantire la coerenza, in tutta l'Unione, delle procedure per lo svolgimento di sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano. L'esigenza di uniformità è sentita particolarmente per le sperimentazioni che hanno luogo in almeno due Stati membri che, secondo stime della Commissione europea, rappresentano il 24 per cento del totale;

valore aggiunto per l'Unione in virtù dell'auspicata maggiore qualità e sicurezza dei medicinali, derivante dall'incrementata affidabilità dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche.

PRINCIPIO DI PROPORZIONALITÀ

CONFORME: la proposta appare congrua alle finalità che intende perseguire.

ANNOTAZIONI:

Tutela dei soggetti coinvolti e della salute pubblica

Il testo in esame è ispirato al "principio generale" (così è rubricato l'art. 3) del rispetto dell'essere umano e dell'ottimizzazione dei risultati clinici, posto che le sperimentazioni cliniche possono essere condotte "esclusivamente" se "i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti sono tutelati; nonché i dati ottenuti dalla sperimentazione clinica saranno affidabili e solidi" (art. 3) e che "i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti prevalgono sugli interessi della scienza e della società" (art. 28, par. 2).

Il capo V (artt. 28-32) sviluppa queste premesse elencando le condizioni da soddisfare per la conduzione di una sperimentazione clinica (art. 28: che i benefici previsti, terapeutici e per la sanità pubblica, giustifichino i rischi e gli inconvenienti prevedibili; che sia fornito un consenso informato e consapevole; che vengano rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, il diritto alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano). Una disciplina dettagliata viene, poi, dedicata al consenso informato (art. 29), alle sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci (art. 30), sui minori (art. 31) ed in situazioni di emergenza (art. 32).

In tema di sicurezza il Capo VII (artt. 36-43) stabilisce l'obbligo:

- 1) per lo sperimentatore di comunicare allo *sponsor* eventi avversi, anche gravi, o risultati di analisi anomali ritenuti essenziali per la valutazione della sicurezza (art. 37);
- 2) per lo *sponsor*:
 - di comunicare tempestivamente, per via elettronica, alla banca dati elettronica appositamente istituita dall'Agenzia europea per i medicinali *ex art. 36 "tutte le informazioni pertinenti in materia di sospetti gravi effetti collaterali negativi inattesi dei medicinali in fase di sperimentazione"* (art. 38);
 - di trasmettere annualmente all'Agenzia europea per i medicinali una relazione sulla sicurezza di ciascun medicinale in fase di sperimentazione diverso dai placebo non autorizzato o utilizzato non in conformità con i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (art. 39);
 - di informare annualmente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i sospetti gravi effetti collaterali negativi riscontrati nei medicinali utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio (art. 41).

Ai sensi dell'art. 40 l'Agenzia è tenuta a trasmettere le informazioni ricevute agli Stati membri, i quali "cooperano alla valutazione delle informazioni comunicate".

Autorizzazione della sperimentazione

La proposta di regolamento stabilisce che tutte le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione sono soggette ad autorizzazione preventiva (art. 4), mediante presentazione di apposito fascicolo di domanda agli Stati membri interessati. A tal fine lo *sponsor* (definito dall'art. 2 come "una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica"; si veda anche il capo IX, artt. 68-71) inserisce i dati relativi in un portale unico (istituito e mantenuto dalla Commissione europea) "*a livello dell'Unione che funge da sportello unico per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche*" (art. 77).

L'*iter* della domanda può essere sintetizzato come segue:

- 1) presentazione dell'istanza da parte dello *sponsor* (art. 5) nella forma di un fascicolo, disciplinato dal Capo IV (artt. 25-27). Per la documentazione e le informazioni richieste si vedano gli Allegati I e II;
- 2) individuazione dello Stato membro relatore (art. 5), che coordina l'istruttoria e rimane responsabile anche qualora, dopo l'avvenuta autorizzazione, lo *sponsor* desideri estendere una sperimentazione clinica autorizzata ad un nuovo Stato membro (art. 14) o in caso di richiesta di modifica sostanziale alla sperimentazione approvata (Capo III, artt. 15-24).;
- 3) valutazione della domanda, da effettuarsi ad opera degli Stati membri, senza ricorrere ad una burocrazia centralizzata. Il testo in esame distingue due ipotesi:
 - a) i casi in cui alla valutazione collaborano tutti gli Stati membri coinvolti, per il tramite dello Stato relatore (cd. "parte I della relazione di valutazione", art. 6). L'art. 8 specifica in che termini la conclusione dello Stato membro relatore influisca sulla posizione degli altri Stati interessati. ;
 - b) gli aspetti prettamente nazionali (quali la responsabilità civile, capo XII), etici (ad es. il consenso informato, capo V) o locali (come l'idoneità del centro di sperimentazione clinica, art. 47). Per tali fattispecie, analizzate nella cd. "parte II della relazione di valutazione", ogni Stato membro effettua la propria valutazione singolarmente "*in relazione al proprio territorio*" (art. 7);
- 4) decisione: notificata allo *sponsor* da ogni Stato interessato tramite il portale UE (art. 8). L'art. 34 stabilisce l'obbligo per lo *sponsor* di notificare a ciascuno Stato membro interessato la conclusione di ogni sperimentazione ad esso associata mediante il portale UE. Entro un anno, poi, dovrà trasmettere alla banca dati UE una sintesi dei risultati conseguiti. Si sottolinea, altresì, che la vigilanza degli Stati membri (disciplinata dal Capo XIII, artt. 74-76), può comportare, anche a seguito di ispezione *ex art. 75²*, la conclusione anticipata della sperimentazione, la sua sospensione o la modifica di qualsiasi suo aspetto.

Si sottolinea la circostanza per cui i termini temporali per l'adozione delle decisioni, anche endoprocedimentali, sono di regola predeterminati e vincolanti, sanzionati da un meccanismo di approvazione tacita in caso di mancata pronuncia (ad es. avvio automatico dell'*iter* autorizzativo in caso di mancato riscontro dopo sei giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda, art. 5).

Norme specifiche sono dedicate a tutela della trasparenza e della correttezza delle decisioni (art. 9) e di eventuali soggetti vulnerabili (minori o incapaci, art. 10).

Al fine di facilitare il funzionamento delle procedure sopra descritte, è stabilito che ogni Stato membro designi "*un referente nazionale*" (art. 79), che opererà con il sostegno della Commissione europea (art. 80) all'interno del "Gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche" (art. 81), composto appunto dall'insieme dei referenti nazionali.

Svolgimento della sperimentazione

Dopo l'avvenuta autorizzazione è previsto l'assolvimento di obblighi sia formali che sostanziali.

Dal punto di vista formale (art. 33) lo *sponsor* è tenuto a notificare ad ogni Stato membro interessato, tramite il portale UE:

- 1) l'avvio di una sperimentazione clinica (art. 33, par. 1);
- 2) la conclusione dell'arruolamento dei soggetti coinvolti (art. 33, par. 2);
- 3) la conclusione della sperimentazione medesima (art. 34).

Dal punto di vista sostanziale, il capo VIII (artt. 44-56) disciplina l'obbligo:

² Si sottolinea come, ai sensi dell'art. 76, anche la Commissione europea sia titolare di un potere di ispezione, azionabile "*qualora lo ritenga necessario*", al fine di effettuare controlli, sia negli Stati membri sia in paesi terzi, nel contesto degli *standard* europei sui medicinali per uso umano e sulle sperimentazioni cliniche.

- 1) di condurre la sperimentazione "in conformità al protocollo"³, redatto ed applicato tenendo conto degli *standard* di qualità fissati dalle linee guida internazionali (art. 44), sulla base del "dossier per lo sperimentatore" (art. 52) e conservando il fascicolo permanente della sperimentazione clinica (artt. 54 e 55);
- 2) di comunicare agli Stati membri interessati, mediante il portale UE, ogni violazione del protocollo o della normativa applicabile (art. 49);
- 3) di garantire un adeguato monitoraggio (art. 45) e sicurezza (artt. 50 e 51);
- 4) di assicurare l'idoneità degli sperimentatori e delle altre persone coinvolte (art. 46), nonché dei siti di sperimentazione (art. 47);
- 5) di utilizzare, di norma, esclusivamente medicinali ausiliari autorizzati (si veda l'art. 2 per la relativa definizione, art. 56).

L'importazione e fabbricazione di medicinali in fase di sperimentazione e di medicinali ausiliari è disciplinata dal Capo IX (artt. 57-62) mentre il capo X (artt. 63-67) è dedicato all'etichettatura.

Norme in materia di responsabilità civile

Il Capo XII (artt. 72-73) contiene norme in materia di risarcimento danni. Partendo dalla premessa dell'obbligo, per lo *sponsor*, di garantire "il riconoscimento di un risarcimento dei danni subiti dal soggetto, in conformità alle leggi applicabili in materia di responsabilità" (art. 72), si stabilisce l'obbligo, per gli Stati, di predisporre "un meccanismo di indennizzo nazionale per risarcire i danni" (art. 73, par. 1). Il ricorso a tale meccanismo "è gratuito se, per motivi oggettivi, la sperimentazione clinica non era finalizzata, al momento della presentazione della domanda di autorizzazione (...), all'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale" (art. 73, par. 3).

Atti delegati

L'art. 85 del testo in esame contiene una delega a tempo indeterminato alla Commissione per l'adozione di atti delegati ex art. 290 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea relativi a:

- 1) l'adeguamento al progresso tecnico, o agli sviluppi normativi internazionali, degli allegati I ("Fascicolo di domanda iniziale") e II ("Fascicolo di domanda di autorizzazione a una modifica sostanziale") (art. 27);
- 2) la modifica dell'allegato III ("Comunicazioni in materia di sicurezza") al fine di perseguire anche solo uno degli obiettivi elencati all'art. 42 (garantire ai soggetti un elevato livello di protezione; migliorare le informazioni relative alla sicurezza dei medicinali; adeguare i requisiti tecnici al progresso tecnico; stabilire o modificare norme dettagliate sulla cooperazione alla valutazione delle informazioni trasmesse dallo *sponsor* all'Agenzia europea per i medicinali ex artt. 38 e 39; tenere conto degli sviluppi normativi internazionali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche);
- 3) la specificazione dei requisiti dettagliati delle buone prassi di fabbricazione volte a garantire la qualità dei medicinali in fase di sperimentazione, tenendo conto della sicurezza dei soggetti o dell'affidabilità e solidità dei dati, del progresso tecnico e degli sviluppi normativi internazionali (art. 60, par. 1);
- 4) la modifica dell'Allegato IV ("Etichettatura dei medicinali in fase di sperimentazione e dei medicinali ausiliari") al fine di garantire la sicurezza dei soggetti e l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti in una sperimentazione clinica o per tener conto del progresso tecnico (art. 67).

Costi

A livello europeo sono previsti costi (per le banche dati, di personale, per riunioni con gli Stati membri, relativi a controlli ed ispezioni) che si prevede di coprire con la dotazione del programma "Salute per la crescita" per il periodo 2014-2020.

Per gli Stati membri, invece, viene lasciata aperta la possibilità di imporre "una tariffa per le attività stabilite nel presente regolamento, a condizione che l'entità (...) sia stabilita in maniera trasparente e sulla base dei principi del recupero dei costi" (art. 82).

1° agosto 2012

A cura di Laura Lo Prato

Per informazioni: Ufficio dei rapporti con le istituzioni dell'Unione europea (roci01a@senato.it)

³ Il protocollo è definito all'art. 2 come il "documento in cui vengono descritti gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di una sperimentazione clinica".