

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Raccolta dei principali documenti internazionali
sui principi etici della ricerca e dei principali
documenti legislativi degli Stati Uniti
e della Comunità Europea sulla bioetica**

A cura di
Gabriella Scuderi
Laboratorio di Immunologia

ISSN 0394-9311

Serie Relazioni

98/5

Istituto Superiore di Sanità

Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati Uniti e della Comunità Europea sulla bioetica.

A cura di Gabriella Scuderi

1998, xii, 152 p. Serie Relazioni 98/5

Contiene una traduzione in lingua italiana dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca scientifica: il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki e il Rapporto Belmont; il testo legislativo degli Stati Uniti *Code of Federal Regulation*, capitolo 45 parte 46 (detto il 45 CFR 46) e la normativa della Comunità Europea relativa alle norme di *Good Clinical Practice* e alla Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dei soggetti umani relativamente alle applicazioni della biologia e medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina. Vengono trattati il consenso informato e i diritti umani delle persone che sono coinvolte in una sperimentazione clinica. Inoltre, nei testi normativi ci si riferisce anche ai diritti legali di soggetti particolari, ad esempio: donne in stato di gravidanza, minori, feti, embrioni, prigionieri; viene trattata, infine, l'etica dei trapianti d'organo.

Parole chiave: Bioetica, Consenso informato, Diritti legali, Diritti umani, Etica medica, Legislazione, Sperimentazione

Istituto Superiore di Sanità

Collection of the main international documents on the ethical principles of research and the main regulations on bioethics of the United States and of European Community.

Edited by Gabriella Scuderi

1998, xii, 152 p. Serie Relazioni 98/5 (in Italian)

The collection includes an Italian translation of the main international documents on ethical principles of scientific research (the Nuremberg Code, the Helsinki Declaration, the Belmont Report) as well as the regulatory text of the United States (the Code of Federal Regulation Title 45, Part 46, that is the 45 CFR 46) and the regulations of the European Community (the Good Clinical Practice and the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regards to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine). The informed consent and the human rights of human subjects involved in a clinical trial are discussed. Moreover, in the regulatory texts, legal rights of particular subjects, i.e. pregnant women, minors, fetuses, embryos, prisoners, are discussed; as well as the bioethics of organ transplantations.

Key words: Bioethics, Experimental research, Human rights, Informed consent, Legal rights, Medical ethics, Regulations

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Gabriella Scuderi, Laboratorio di Immunologia, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma (Italy) - Tel.: 0039-0649902049 - Fax: 0039-0649387115

Nota per il lettore

Nel corso della trattazione si parla di "soggetto umano" prescindendo dal fatto che sia uomo o donna. La traduzione delle edizioni ufficiali in inglese dei documenti è completa e letterale, per evitare qualunque possibilità di alterare sia pure involontariamente il senso del testo originale; eventuali aggiunte, necessarie per la comprensione del discorso nella lingua italiana, sono state inserite tra parentesi quadre come nota del traduttore.

L'autrice ringrazia sentitamente la Sig. Cristina Gasparini per la preziosa collaborazione nell'*editing* di questo rapporto.

INDICE

	Pagina
Presentazione.....	iii
Premessa	v
Introduzione storica	vii
1) <i>The Nuremberg Tribunal:</i> Il Codice di Norimberga, 1946	1
2) <i>The World Medical Association:</i> La Dichiarazione di Helsinki, 1996.....	5
3) <i>The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research:</i> Il Rapporto Belmont, 1979	11
4) <i>U.S. Department of Health and Human Services</i> <i>National Institutes of Health</i> <i>Office for Protection from Research Risks:</i> Codice delle Leggi Federali - U.S.A. - 45CFR46 - Protezione dei Soggetti Umani Prima Edizione: 8 Marzo 1983; Ristampa 31 Luglio, 1989.....	27
5) <i>U.S. Department of Health and Human Services</i> <i>National Institutes of Health</i> <i>Office for Protection from Research Risks:</i> Codice delle Leggi Federali - U.S.A. - 45CFR46 - Protezione dei Soggetti Umani Aggiunte di Revisione alla Prima Edizione: 18 Giugno 1991; Ristampa 2 Aprile 1996.....	63
6) <i>Economic European Communities</i> <i>Committee for Proprietary of Medicinal Products</i> <i>Working Party on Efficacy of Medicinal Products:</i> Norme di Buona Pratica Clinica, Luglio 1990.....	107
7) <i>Council of Europe:</i> Convenzione per la Protezione dei Diritti Umani e la Dignità dei Soggetti Umani con riguardo alle applicazioni della Biologia e della Medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina, Novembre 1996	137

Presentazione

E' solamente da pochissimi anni che nel paese va crescendo la sincera presa di coscienza sulla necessità di valutare con attenzione gli aspetti etici di ogni attività scientifica.

Anche nell'Istituto Superiore di Sanità questa esigenza è stata sollevata più da specifiche richieste contrattuali con istituzioni straniere che non da una spontanea proposizione dei ricercatori.

Tuttavia, bisogna ammettere che proprio nell'Istituto Superiore di Sanità l'esigenza di informazione in questo campo è cresciuta molto rapidamente e, quindi, diventa di particolare utilità la produzione di questo volume che raccoglie con meticolosa precisione i principali documenti internazionali in tema di bioetica.

Uno strumento di lavoro che non dovrebbe mancare non solo sul tavolo del bioeticista, ma nemmeno dal banco del ricercatore, anche il meno familiare con il linguaggio spesso non facile dei documenti di bioetica.

Va espressa, quindi, gratitudine all'Autrice che ha saputo dedicare tanta passione in questa non facile opera, nella convinta certezza di garantire migliori diritti ai cittadini ma, anche, di qualificare ulteriormente l'attività di ricerca.

Dott. Donato Greco
Direttore del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica
Istituto Superiore di Sanità

Premessa

Il presente volume raccoglie alcuni tra i principali documenti sulla bioetica della sperimentazione sull'uomo da me tradotti in lingua italiana e per la prima volta pubblicati in un unico testo.

L'idea di tale opera è nata in seguito agli studi che ho intrapreso in due particolari momenti del mio lavoro professionale.

Il primo approccio a tale materia l'ho avuto già nel 1990. A quell'epoca gli Stati Uniti d'America, in particolare i *National Institutes of Health (NIH)*, avevano lanciato un bando di concorso per lo svolgimento di un *trial* (sperimentazione clinica controllata) sull'efficacia dei vaccini anti-pertosse acellulari a cui parteciparono gli Istituti di sanità pubblica di vari paesi del mondo. L'Italia fu prescelta, insieme ad altri paesi tra cui la Svezia, e la conduzione del *trial* fu aggiudicata all'Istituto Superiore di Sanità. Tra gennaio e aprile del 1991, in occasione della preparazione del «Protocollo per un *trial* clinico in Italia sulla efficacia dei vaccini anti-pertosse acellulari», nell'ottemperare alle pratiche burocratiche necessarie per la conduzione del *trial* stesso, ebbi modo di approfondire lo studio della legislazione italiana relativa ai *trials* terapeutici con nuovi farmaci, a quell'epoca ancora carente, e di confrontarla con quella vigente negli Stati Uniti d'America che, già da dieci anni, avevano istituito una normativa rigorosa sull'obbligo del consenso informato del soggetto della sperimentazione e in tale normativa avevano recepito tutti i principi ispiratori dei documenti deontologici più importanti sulla bioetica. Nell'aprile 1992, anche in Italia, si recepiscono nella normativa le linee guida sulla sperimentazione clinica edite dalla Comunità Europea che prevedono l'obbligo di istituire un Comitato etico della sperimentazione oltre ad altri organismi importanti per la conduzione del *trial* e ribadivano l'obbligo di ottenere il consenso informato.

Anche dopo la fine della conduzione del *trial*, avvenuta nel 1995, lo studio di questa materia, al confine tra filosofia, diritto e scienza, ha continuato ad esistere in me un vivo interesse. Altra circostanza di studio mi si è presentata in occasione del Workshop «Verso l'istituzione del Comitato di bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità», tenutosi a Roma il 5-6 Giugno 1997 presso l'Istituto Superiore di Sanità, durante il quale si è sviluppato un proficuo dibattito a cui ho attivamente partecipato con una relazione sulla normativa¹.

Da tali presupposti è nata in me l'idea di procedere alla traduzione in lingua italiana dei documenti principali sulla bioetica sia in campo deontologico che normativo con l'intento di diffonderli maggiormente nella comunità scientifica e fornire un utile apporto eventualmente anche al futuro della legislazione italiana.

Dott.ssa Gabriella Scuderi
Laboratorio di Immunologia
Istituto Superiore di Sanità

¹ «Annali dell'Istituto Superiore di Sanità: Problematiche etiche nella ricerca biomedica, Eds: Comba P., Botti C., Scuderi G., Rosmini F., 1998».

Introduzione storica

Nel presente volume sono contenuti alcuni tra i principali documenti sulla bioetica della sperimentazione sull'uomo tradotti in lingua italiana.

In particolare si tratta di:

A) tre testi deontologici enuncianti l'affermazione dei principi fondamentali che devono essere rispettati nella trattazione di questa materia e cioè:

- il Codice di Norimberga, del 1947 (1);
- la Dichiarazione di Helsinki del 1964, specificamente nell'ultima revisione del 1996 (2); e
- il Rapporto Belmont del 1979 (3);

B) tre testi legislativi:

- il primo della legislazione americana: *Code of Federal Regulation, U.S.A. - 45 CFR 46 - Protection of Human Subjects*, nella prima edizione del 1983-1989 (4) e successivo emendamento del 1991-1996 (5);
- gli altri due della Comunità Europea: le norme di *Good Clinical Practice* del 1990 (6) e la Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dei soggetti umani con riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina del 1996 (7).

Si dà di seguito un breve commento sui singoli testi.

A) Documenti deontologici:

Dal 1945, sono stati adottati, da differenti organizzazioni, vari codici per una appropriata e responsabile conduzione degli esperimenti sull'uomo nella ricerca medica. I più conosciuti di questi codici sono:

(1) Il Codice di Norimberga

E' la prima pietra miliare nel campo della bioetica della sperimentazione umana. E' stato redatto nel 1947 in seguito alla sentenza che il Tribunale Internazionale ha emesso in quella città al termine del processo contro i medici nazisti che avevano eseguito criminali esperimenti nei campi di sterminio su prigionieri di guerra ed anche bambini. La sua importanza risiede nel fatto che per la prima volta viene introdotto il concetto del consenso informato di un soggetto a partecipare ad uno studio clinico dopo avere ricevuto informazioni circostanziate sugli scopi, le modalità di esecuzione dello stesso e sui possibili rischi inerenti alla partecipazione.

(2) La Dichiarazione di Helsinki

E' il documento deontologico sulla sperimentazione clinica stilato dalla *World Medical Association (WMA)* [Associazione Medica Mondiale] in occasione della sua 18a

assemblea tenutasi ad Helsinki nel 1964.

In questo documento vengono enunciati i principi fondamentali cui si deve ispirare la ricerca clinica. In primo luogo viene affermato che lo scopo del medico è la salute del paziente, la sperimentazione sull'uomo viene considerata come il mezzo per lo sviluppo della medicina, si afferma che nel corso di questa attività devono essere prese tutte le precauzioni per evitare danni all'ambiente e preservare il benessere degli animali utilizzati nelle ricerche e che deve essere effettuata una attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

Viene ribadita, inoltre, l'importanza del consenso informato. Tuttavia, mentre il trattato di Norimberga lasciava ancora la richiesta del consenso nell'ambito del rapporto deontologico diretto tra paziente e medico, la Dichiarazione di Helsinki ha introdotto una innovazione agli «attori della ricerca» che sono non solo lo sperimentatore e il soggetto della ricerca ma anche il Comitato indipendente, cui spetta il compito di esaminare, a garanzia esterna, il protocollo dello studio e fornire eventuali commenti e suggerimenti allo sperimentatore.

Il documento venne riveduto nelle successive riunioni della stessa Associazione tenutesi a Tokyo (1975), Venezia (1983) e Hong Kong (1989). Quest'ultima revisione ha raccomandato che tale comitato operi in conformità alle leggi, ai regolamenti e alle tradizioni del Paese in cui si svolge lo studio. Viene qui riportata la traduzione dell'ultima versione del 1996 stilata nell'assemblea tenutasi a Somerset West, Repubblica del Sud Africa, nella quale viene per la prima volta considerata la possibilità di includere un placebo come trattamento di un gruppo di soggetti di controllo.

(3) Il Rapporto Belmont

Gli *Ethical Principles and Guidelines for the Protections of Human Subjects of Research* sono meglio noti come il *Belmont Report*. Esso è il primo documento sulla bioetica della sperimentazione umana edito negli Stati Uniti.

Nel luglio 1974 *The National Research Act* (il Codice nazionale della ricerca) è stato convertito in legge (*Public Law 93-348*), creando la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* (Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani della Ricerca Biomedica e Comportamentale) con il compito di ottemperare ai seguenti incarichi: identificare i principi etici fondamentali che devono essere alla base della conduzione della ricerca biomedica e comportamentale coinvolgente i soggetti umani, sviluppare delle Linee guida che servissero a migliorare i Regolamenti per la protezione dei soggetti umani e assicurare che tali ricerche siano condotte in accordo con questi principi etici.

Il Rapporto Belmont cerca di riassumere i principi etici di base identificati dalla Commissione nel corso delle sue delibere. Esso è il prodotto del periodo intensivo di quattro giorni di discussione tenutasi nel febbraio del 1976 al Centro Congressi Belmont della *Smithsonian Institution*, aggiornato dalle delibere mensili della Commissione che sono state prodotte in un periodo di quasi quattro anni. Il Rapporto è stato compilato dalla Commissione nel 1979, pubblicato nel 1981 e revisionato nel 1983.

Esso è una affermazione dei principi etici di base e delle linee guida che devono

informare nel risolvere problemi etici che sorgono nella conduzione della ricerca sui soggetti umani.

In esso, in primo luogo vengono stabiliti i confini tra «pratica clinica» (attività volta ad aumentare il benessere di una persona) e «ricerca» (attività volta a disegnare e saggiare ipotesi). Inoltre si stabilisce quali sono i tre principi etici che guidano la ricerca sui soggetti umani: 1) rispetto per la persona: riconoscimento della dignità personale ed autonomia degli individui e speciale protezione di quelle persone con diminuita autonomia; 2) beneficenza: intesa non nel significato che il termine ha nella lingua italiana (in senso economico) ma come beneficenza ovvero obbligo di proteggere la persona dal danno morale o fisico massimizzando i benefici anticipati e minimizzando i possibili rischi di danno; 3) giustizia: imparzialità nella distribuzione dei benefici della ricerca e degli oneri. Inoltre si stabilisce come applicare questi principi etici: richiesta del consenso informato; valutazione del rapporto rischio/beneficio; la selezione dei soggetti della ricerca.

Al contrario della maggior parte degli altri rapporti della Commissione, il Rapporto Belmont non porta raccomandazioni specifiche per le azioni amministrative da parte del *Secretary of Health, Education and Welfare* [Ministro del Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere]. Piuttosto la Commissione ha raccomandato che il Rapporto Belmont sia adottato nella sua interezza, come affermazione della politica del Dipartimento.

Sono stati anche editi altri Codici per la conduzione della ricerca sociale e comportamentale; il più conosciuto è quello della *American Psychological Association* pubblicato nel 1973.

Altre linee guida importanti editate da organizzazioni internazionali sono le seguenti:

- *International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects* a cura del *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* in collaborazione con la *World Health Organization (WHO)*;
- *WHO Good Clinical Practice Guidelines*;
- *International Conference on Harmonization (ICH) Good Clinical Practice*.

B) I documenti legislativi:

In molti paesi del mondo la sperimentazione sull'uomo si è avvalsa per lungo tempo dei consigli stilati in apposite linee guida. Gli Stati Uniti sono stati i primi che hanno stilato delle Linee Guida nel 1971 (codificate, nel 1974, nel *Federal Register*, Gazzetta Ufficiale U.S.A.) editate dal *U.S. Department of Health, Education and Welfare (DHEW)* [Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere].

Altre linee guida importanti sono le seguenti:

- *Nordic Guidelines* editate dai Paesi del *Nordic Council of Europe* (Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca, Islanda);
- *Japanese Good Clinical Practice Guidelines*, per il Giappone;
- *Canadian Good Clinical Practice*, per il Canada.

Sono però pochi gli Stati che si sono dati una normativa nazionale per regolamentare la sperimentazione sui soggetti umani:

Ancora i primi sono stati gli Stati Uniti che hanno stilato una normativa inserita nel *Federal Register*:

- il 45 CFR 46 edito nel 1983 e revisionato nel 1991;

Successivamente la Comunità Europea ha stilato delle Linee Guida che sono state recepite dalle normative degli Stati membri:

- *Good Clinical Practice of the Economic European Community*, edito dal *Committee for Proprietary of Medicinal Products (CPMP)* nel 1989-'90;

e recentemente il Consiglio d'Europa ha elaborato una Convenzione:

- *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regards to the application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, November 1996.*

(4) e (5) Il 45 CFR 46

I principi enunciati nel *Belmont Report* sono stati recepiti dalla normativa statunitense e sono stati inseriti nel *Code of Federal Regulations* (Codice delle Leggi Federali) (Titolo 45: Benessere Pubblico; Capitolo 46: Protezione dei Soggetti Umani, pubblicato nel 1981 e rivisto nel 1983. Pubblicando il rapporto nel *Federal Register*, si è raggiunto lo scopo di una rapida diffusione. Con una successiva *Health Research Extension Act* (Legge di Ampliamento della Ricerca Sanitaria, 20 Novembre 1985, *Public Law 99-158*), si richiedeva al *Department of Health and Human Services (DHHS)* di mettere a punto delle norme per la protezione dei soggetti umani e di incrementare un programma di istruzione e di guida negli argomenti etici associati con tale ricerca. L'aggiornamento di questa regolamentazione si è avuto nel 1991. In esso, oltre ad estendere il regolamento a tutti i Dipartimenti degli Stati Uniti vengono maggiormente specificati composizione e compiti del *Institutional Review Board (IRB)* o Comitato Etico dell'Istituzione.

Gli articoli principali del 45 CFR 46, *The HHS Regulations for the Protection of Human Subjects* sono i seguenti. L'articolo 101 riguarda l'ambito di applicazione della norma: essa si applica a tutte le ricerche che sono condotte o finanziate, almeno in parte, dal *DHHS*. Nell'articolo 102 vengono enunciate le definizioni mediante le quali possono essere prese decisioni di applicabilità del 45 CFR 46. Nell'articolo 107 viene stabilita la necessità di un *Institutional Review Board (IRB)* cioè di un Comitato di Revisione Bioetica della Sperimentazione appartenente alla Istituzione stessa. Nell'articolo 109 viene stabilito che l'*IRB* si riunisce per approvazione, richiesta di modifiche o disapprovazione del protocollo della ricerca, esigere la richiesta del consenso informato, esigere o derogare dalla documentazione del consenso informato, notifica delle sue decisioni, revisione periodica della ricerca. Nell'articolo 111 vengono stabiliti i criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*: che vi siano rischi minimi per il soggetto, sia effettuata una valutazione del rapporto rischio/beneficio, vi sia un'equa selezione dei soggetti, sia chiesto e ottenuto il consenso informato. L'articolo 116

descrive dettagliatamente i contenuti del consenso informato richiesti. E' contemplata solo una circostanza nella quale i regolamenti danno autorità all'IRB di rinunciare ad ottenere il consenso informato: quando la ricerca è designata a studiare certi aspetti di pubblico beneficio.

Inoltre, in questa normativa viene fatto esplicito riferimento alla protezione delle donne in stato di gravidanza, dei feti, degli embrioni, dei prigionieri ed alla materia dei trapianti d'organo.

(6) *Good Clinical Practice*

In Europa, a livello comunitario, è di grande interesse il lavoro che una commissione costituita da esperti dei diversi Paesi membri, il *Working Party on Efficacy of Medicinal Products (WPEMP)* ha compiuto tra il 1983 ed il 1988, elaborando un complesso di norme per una sperimentazione eticamente corretta su soggetti umani di nuovi farmaci nonché una serie di linee guida per prodotti specifici.

Queste norme sono state recepite nel luglio del 1990 dal *Committee for Proprietary of Medicinal Products (CPMP)* (Comitato per la Proprietà dei Prodotti Medicinali) che già dal 1975 era stato istituito nell'ambito CEE con lo scopo di valutare le domande di registrazione dei farmaci da parte delle ditte produttrici e pubblicate come le norme di «*Good Clinical Practice*» (GCP) o «Norme di buona pratica clinica per le sperimentazioni cliniche sui prodotti medicinali condotte nella Comunità Europea».

Queste norme sono diventate operative nel luglio del 1991 per tutti i Paesi aderenti alla Unione Europea. L'Italia nel 1992 (con D.M. n° 178 del 27 aprile 1992; Suppl. Ord. n.86 G.U. n.139 del 15 Giugno 1992), ha recepito nella propria legislazione i principi dettati in queste linee guida.

Queste norme sono lo standard in base al quale gli studi clinici devono essere programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia ed attendibilità dei dati e di protezione dei diritti, della integrità e della confidenzialità dei soggetti.

Inoltre, vengono definiti i punti salienti del consenso informato (capitoli I, artt.1.8-1.15). In ogni studio dovranno applicarsi i principi relativi alla protezione dei soggetti umani contenuti nell'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki (ad oggi, quindi, la revisione di Somerset West del 1996); l'informazione dovrà essere fornita ogni qualvolta ciò sia possibile, sia in forma scritta, sia in forma orale. Deve cioè esistere un testo (approvato dal Comitato Etico) dove debbono essere dettagliatamente riportati tutti i particolari dello studio (scopi, modalità di esecuzione, inconvenienti, possibili rischi, vantaggi attesi, terapie alternative, ecc.)

Queste Linee Guida sono state pubblicate dalla Commissione CEE nel 1989 nel Volume III (Supplemento) di questa serie che contiene le linee guida adottate dal CPMP fino alla fine del 1988. Dopo di allora sono state adottate sette nuove linee guida ed altre due sono state aggiornate. La Commissione ha ritenuto di pubblicare i testi di queste linee guida orientative - giuridicamente non vincolanti, anziché uno strumento giuridico ufficiale quale una direttiva - in modo da conservare uno strumento di flessibilità senza imporre vincoli giuridici al progresso scientifico.

Queste linee guida sono state preparate dal CPMP in consultazione con le competenti

autorità degli Stati membri, per aiutare i richiedenti che presentano domanda di autorizzazione di immissione in commercio di un medicinale. In caso di dubbio, deve essere fatto riferimento al testo delle direttive in materia.

(7) Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regards to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, November 1996.

La cooperazione tra i Paesi Europei ha avuto il fine di armonizzare le rispettive legislazioni per preservare la pace, assicurare lo sviluppo dei diritti umani e il benessere delle popolazioni guardando ai problemi educativi, culturali e ambientali.

Nell'ambito del Consiglio d'Europa, il *CAHGE*, costituito nel 1983, è il comitato permanente di esperti per elaborare linee direttrici nella ricerca biomedica con riguardo alla genetica. Esso, in seguito, cambiò denominazione in *CAHBI* ed il suo compito fu ampliato su un'area più vasta, essendo lo sviluppo delle scienze mediche e biologiche così rapido, al fine di impedire lacune politiche e giuridiche nella tutela della dignità e dei diritti dell'uomo. Ad Istanbul nel 1990, durante la 17a Conferenza dei Ministri della Giustizia Europei, il *CAHBI* è stato incaricato di: a) identificare quali fossero le questioni di bioetica prioritarie, b) esaminare la possibilità di una Convenzione-quadro aperta anche agli Stati non membri nella quale fossero stabiliti alcuni standard comuni per la protezione della persona umana nel contesto dello sviluppo delle scienze biomediche.

Nel 1992 il *CAHBI* si trasformò in *CDB (Comité Directeur de Bioéthique)* ed iniziò l'elaborazione del progetto di Convenzione sulla bioetica da fare sottoscrivere agli Stati membri. I lavori, terminati nel Giugno 1996, sono stati approvati dal Comitato dei Ministri Europei il 19 Novembre 1996 e sottoposti alla firma di adesione dei Paesi Europei ad Oviedo il 4 Aprile 1997. L'Italia ha aderito salvo riserva di ratifica.

Dott.ssa Gabriella Scuderi

1)
CODICE DI NORIMBERGA, 1946 (*)

THE NUREMBERG TRIBUNAL:

[IL TRIBUNALE DI NORIMBERGA]

(*) TITOLO ORIGINALE: *The Nuremberg Code 1946. In: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law N° 10. Nuremberg, October 1946 - April 1949. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, 1949 - 1953; vol. 2, pp.181-182.*

L'Autrice ringrazia la *United States Information Service*, Roma, nella persona della Sig.ra Maria Carla Caporilli Burattin (*Documentation Center*) e la *Library of Congress*, Washington D.C., U.S.A., nella persona di Page A. Miller (*Copyright Information Service*) per avere fornito il materiale e le informazioni necessarie per la traduzione italiana e la pubblicazione del presente documento.

Esperimenti medici ammessi

1. Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Questo significa che la persona coinvolta deve avere la capacità legale di dare il consenso; [la persona] dovrebbe essere edotta in maniera tale che sia capace di esercitare un libero potere di scelta, senza l'intervento di alcun elemento di forza, frode, dolo, costrizione, inganno, nonché altre ulteriori forme di costrizione o coercizione; e deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della materia in oggetto di cui si tratta così da consentire [al soggetto] di prendere una decisione intelligente e illuminata. Questo ultimo elemento richiede che prima della accettazione di una decisione affermativa del soggetto in studio gli dovrebbero essere fatte conoscere la natura, la durata e lo scopo dell'esperimento, il metodo ed i mezzi attraverso i quali tale esperimento deve essere condotto, tutti gli inconvenienti ed i pericoli che ragionevolmente devono essere attesi, nonché gli effetti sulla propria salute o sulla propria persona che possono eventualmente derivare da una sua partecipazione all'esperimento.

Il compito ed il dovere di accertare la qualità del consenso è di ogni individuo che inizia, dirige o si impegna in un esperimento. E' un dovere personale ed una responsabilità che non può essere delegato ad un altro senza essere punita.

2. L'esperimento deve essere tale da portare risultati fruttuosi per il benessere della società; [risultati] che non possono essere procurati mediante altri mezzi o metodi di studio e [che] non [sono] ottenibili in natura in maniera casuale e superflua.

3. L'esperimento deve essere impostato in maniera tale e deve essere basato sui risultati degli esperimenti [già fatti] sugli animali ed una conoscenza della storia naturale della malattia o di altri problemi in studio che i risultati anticipati giustifichino la conduzione dell'esperimento.

4. L'esperimento deve essere condotto per evitare tutte le sofferenze e i danni fisici e mentali non necessari.

5. Nessun esperimento deve essere condotto quando vi è una ragione «a priori» di credere che si verificherà la morte o un danno disabilitante; fatta eccezione forse in quegli esperimenti dove i medici sperimentatori servono anche da soggetti [di ricerca].

6. Il grado di rischio che deve essere considerato non deve mai superare quello determinato dall'importanza umanitaria del problema che deve essere risolto nell'esperimento.

7. Deve essere fatta una adeguata preparazione e [devono essere] fornite facilitazioni adeguate per proteggere i soggetti dell'esperimento contro possibilità anche remote di danni, disabilità o morte.

8. L'esperimento deve essere condotto solo da persone scientificamente qualificate. Da parte di quelli che conducono l'esperimento e sono coinvolti in esso deve essere richiesto un alto grado di capacità e attenzione in tutti gli stadi dell'esperimento.

9. Il soggetto umano, durante il corso dell'esperimento, deve avere la libertà di portare a termine l'esperimento se ha raggiunto lo stato fisico o mentale nel quale gli sembri che la continuazione dell'esperimento sia impossibile.

10. Durante il corso dell'esperimento, lo scienziato in carica deve essere preparato a terminare l'esperimento ad ogni stadio, se egli ha motivo di credere con buona probabilità, nell'esercizio della buona fede, [in forza della sua] capacità superiore e giudizi adeguati a lui richiesti, [quando ritiene] probabile che la continuazione dell'esperimento possa determinare danni, disabilità o morte del soggetto dell'esperimento.

2)
**DICHIARAZIONE DI HELSINKI
DICHIARAZIONE DELL'ASSEMBLEA GENERALE SULLE RICERCHE
BIOMEDICHE (*)**

Raccomandazioni guida per i medici impegnati nella ricerca biomedica che coinvolge i soggetti umani.

Adottata dalla 18a Associazione Medica Mondiale - Helsinki, Finlandia, Giugno 1964 e

Emendata dalla 29a Associazione Medica Mondiale - Tokyo, Giappone, Ottobre 1975 e

dalla 35a Associazione Medica Mondiale - Venezia, Italia, Ottobre 1983 e

dalla 41a Associazione Medica Mondiale - Hong Kong, Settembre 1989 e

dalla 48a Assemblea Generale - Somerset West, Republic of South Africa, Ottobre 1996.

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.

[ASSOCIAZIONE MEDICA MONDIALE]:

() TITOLO ORIGINALE: World Medical Association, 1989. World Medical Association Declaration of Helsinki. Amended in the 48th General Assembly. Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.*

L'Autrice ringrazia *The World Medical Association, Inc.*, per l'autorizzazione alla traduzione italiana ed alla pubblicazione in particolare nella persona di Dr. Ian T. Feld, Secretary General.

Introduzione

La missione del medico è di salvaguardare la salute dell'uomo. Il suo sapere e la sua coscienza sono dedicate al compimento di questa missione.

La Dichiarazione di Ginevra della World Medical Association impegna il medico alle parole "la salute del mio paziente sarà la mia prima preoccupazione" ed il Codice Internazionale di Etica Medica dichiara che "un medico deve agire solo nell'interesse del paziente quando fornisce cure mediche che potrebbero avere l'effetto di indebolire la condizione fisica e mentale del paziente".

L'oggetto della ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani deve essere il miglioramento dei metodi diagnostici e terapeutici e di profilassi e la comprensione della eziologia e patogenesi delle malattie.

Nella pratica medica ordinaria la maggior parte dei metodi diagnostici, terapeutici e di profilassi comporta rischi: questi si verificano maggiormente nella ricerca biomedica.

Lo sviluppo della medicina è basato sulla ricerca che, in definitiva, deve avvalersi della sperimentazione coinvolgente soggetti umani.

Nel campo della ricerca biomedica una distinzione fondamentale deve essere fatta tra ricerca medica nel quale lo scopo è essenzialmente diagnostico o terapeutico nei riguardi del paziente e ricerca medica il cui obiettivo essenziale è puramente scientifico e senza implicare finalità diagnostica e terapeutica nei riguardi della persona soggetta alla ricerca.

Precauzioni speciali devono essere prese nel condurre le ricerche che possono danneggiare l'ambiente; il benessere degli animali utilizzati nel corso delle ricerche deve essere salvaguardato.

Poiché è essenziale che i risultati degli esperimenti di laboratorio devono essere applicati ai soggetti umani per promuovere la conoscenza scientifica e per aiutare l'umanità sofferente, la World Medical Association ha preparato le seguenti raccomandazioni come guida per ogni medico nella ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani. Esse dovranno essere riviste in futuro: deve essere enfatizzato che i principi nella loro prima stesura sono solo una guida per i medici di tutto il mondo. I medici non sono sollevati dalle responsabilità penali, civili e etiche in ossequio a quanto previsto dalle leggi vigenti del loro paese.

I. Principi di base

1. La ricerca biomedica relativa agli esseri umani deve essere conforme ai principi scientifici generalmente riconosciuti e deve essere basata sia su sperimentazioni adeguatamente eseguite in laboratorio o su animali sia su una conoscenza approfondita della letteratura scientifica.
2. Il progetto e l'esecuzione della sperimentazione riguardante l'uomo, in ogni fase, devono essere chiaramente definiti in un protocollo sperimentale: [tale protocollo] deve essere sottoposto per la valutazione, il commento e il controllo, ad un comitato indipendente dal ricercatore e dallo *sponsor*, a condizione che questo comitato indipendente agisca in conformità con le leggi e con le regole del paese nel quale la ricerca sperimentale è condotta.
3. L'esperimento sull'essere umano deve essere condotto da scienziati qualificati e sotto la sorveglianza di un clinico competente. La responsabilità verso il soggetto umano [della sperimentazione] deve sempre spettare ad una persona qualificata dal punto di vista medico e non può mai spettare al soggetto stesso dell'esperimento, anche se [il soggetto] ha dato il suo consenso.
4. L'esperimento non può essere condotto legittimamente se l'importanza dello scopo da raggiungere è in relazione con un rischio per il soggetto.
5. Ogni progetto di ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani deve essere preceduto da una valutazione attenta dei rischi prevedibili paragonata ai benefici prevedibili per i soggetti o altri. La preoccupazione per gli interessi del soggetto deve sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.
6. Deve sempre essere rispettato il diritto del soggetto della ricerca a salvaguardare la sua integrità. Deve essere presa ogni precauzione per rispettare la riservatezza del soggetto e per minimizzare l'impatto dello studio sia sulla integrità fisica e mentale sia sulla personalità del soggetto.
7. I medici non devono mai intraprendere un progetto di ricerca che coinvolge soggetti umani se non sono sicuri di prevederne i rischi potenziali. I medici devono cessare ogni esperimento se i rischi prevalgono sui benefici previsti.
8. Al momento della pubblicazione dei risultati della ricerca, il medico deve controllare l'esattezza dei risultati stessi. Non devono essere pubblicate relazioni su una sperimentazione non conforme ai principi enunciati in questa dichiarazione.
9. Al momento della conduzione di ogni ricerca sull'uomo, l'eventuale soggetto [della ricerca] sarà informato in modo adeguato sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti e sui rischi potenziali e sugli svantaggi che potrebbero derivargliene. Il

soggetto dovrà anche essere informato che è libero di astenersi dalla partecipazione allo studio in qualunque momento e che egli è libero di revocare il suo consenso alla partecipazione in qualsiasi momento. Il medico dovrà ottenere il consenso informato dato liberamente dal soggetto, preferibilmente per iscritto.

10. Nell'ottenere il consenso informato per il progetto di ricerca, il medico deve osservare con particolare cautela se il soggetto è in una condizione di dipendenza da lui o può acconsentire sotto coercizione. In questo caso il consenso informato deve essere ottenuto da un medico che non è impegnato nella ricerca e che è completamente indipendente da questa relazione ufficiale.

11. Nel caso di incapacità legale, il consenso dovrà essere sollecitato da un rappresentante legale, tenuto conto delle legislazioni nazionali. Nel caso in cui una incapacità fisica o mentale renda impossibile l'ottenimento di un consenso cosciente o quando il soggetto è un minore, l'autorizzazione dei parenti stretti sostituisce quella del soggetto in accordo con la legislazione nazionale.

Quando il bambino minore è infatti capace di dare il consenso, il consenso del minore deve essere ottenuto in aggiunta al consenso del tutore legale del minore.

12. Il protocollo della ricerca dovrà sempre contenere una dichiarazione sulle considerazioni etiche implicite in questa ricerca e dovrà indicare che vengano rispettati i principi esposti nella presente Dichiarazione.

II. Ricerca medica associata alle cure mediche (ricerca clinica).

1. Al momento del trattamento del malato, il medico deve essere libero di ricorrere ad un nuovo metodo diagnostico o terapeutico, se giudica che questo [nuovo metodo] offre una speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare le sofferenze del malato.

2. [Da parte del} medico dovranno essere ponderati i potenziali vantaggi, i rischi e gli inconvenienti di un nuovo metodo in relazione ai migliori metodi di diagnosi e di terapia attualmente disponibili.

3. Nel corso di ogni studio clinico, ogni paziente, compresi quelli del gruppo di controllo, se ve ne sono, dovrà beneficiare dei migliori comprovati mezzi diagnostici e terapeutici. Questo non esclude l'uso di un placebo inerte in studi nei quali non esistono comprovati metodi di diagnosi e terapia.

4. Il rifiuto del paziente a partecipare ad uno studio non dovrà in nessun caso pregiudicare le relazioni esistenti tra il medico e il malato.

5. Se il medico ritiene che sia essenziale non chiedere il consenso dichiarato del soggetto, le motivazioni specifiche di tale decisione dovranno essere contenute nel protocollo della progettata sperimentazione per la trasmissione ad un comitato indipendente (secondo la procedura prevista al Paragrafo I,2. sopra citato).

6. Il medico può associare la ricerca biomedica alle cure mediche, con lo scopo della acquisizione di nuove conoscenze mediche, solo nella misura in cui questa ricerca biomedica sia giustificata da una utilità diagnostica o terapeutica potenziale nei riguardi del suo malato.

III. Ricerca biomedica non terapeutica che coinvolge i soggetti umani (ricerca biomedica non-clinica)

1. Nell'applicazione puramente scientifica della ricerca medica intrapresa sull'uomo, il dovere del medico è di restare il protettore della vita e della salute del soggetto sul quale viene condotto l'esperimento.

2. I soggetti dovranno essere dei volontari - o [soggetti] in buona salute oppure pazienti per i quali il disegno sperimentale non è correlato alla salute del paziente.

3. Lo sperimentatore o il gruppo di ricerca debbono cessare l'esperimento qualora, ritengano che il proseguimento rischi di esporre il soggetto a pericoli.

4. Nella ricerca sull'uomo gli interessi della scienza e quelli della società non devono mai prevalere sulle considerazioni relative al benessere del soggetto.

3)
**RAPPORTO BELMONT:
PRINCIPI ETICI E LINEE GUIDA
PER LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI DELLA RICERCA
18 Aprile 1979 (*)**

**[Rapporto della Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani della
Ricerca Biomedica e Comportamentale]**

*THE NATIONAL COMMISSION
FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS
OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH:*

**[COMMISSIONE NAZIONALE
PER LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI
DELLA RICERCA BIOMEDICA E COMPORAMENTALE]**

(*) TITOLO ORIGINALE: *The National Commission for the Protection of Human Health Subjects of Biomedical and Behavioral Research (1979): The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. U.S. Office for Protection from Research Risks (OPRR), National Institutes of Health (NIH), Public Health Service (PHS), Human Health Service (HHS). Washington, D.C.*

ABBREVIAZIONI:

<i>NIH:</i>	<i>National Institutes of Health:</i> Istituti Nazionali di Sanità Pubblica
<i>DHHS:</i>	<i>Department of Health and Human Services:</i> Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani
<i>DHEW:</i>	<i>Department of Health, Education, and Welfare:</i> Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere
<i>OPRR:</i>	<i>Office for Protection from Research Risks:</i> Ufficio per la Protezione dai Rischi della Ricerca
<i>IRB:</i>	<i>Institutional Review Board:</i> Comitato di Revisione dell'Istituzione
<i>EAB:</i>	<i>Ethical Advisory Board:</i> Commissione Etica Consultiva
<i>IND:</i>	<i>Investigational New Drugs:</i> Nuovi Farmaci Sperimentali

Pur essendo tale materiale di pubblico dominio per la legislazione degli Stati Uniti, l'Autrice ringrazia per l'informazione e la ricerca del materiale i *NIH* in particolare nella persona di Michele Russel-Einhorn, J.D., Director of Regulatory Affairs, *Department of Health, Education and Welfare, Office for Protection from Research Risks, NIH, U.S.A.*

DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE

Office of the Secretary

Protezione dei soggetti umani

Belmont Report: Principi etici e linee guida per la protezione dei soggetti umani della ricerca, Rapporto della Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani della Ricerca Biomedica e Comportamentale.

AGENCY: *Department of Health, Education and Welfare*

ACTION: Avviso di rapporto per commento pubblico

RIASSUNTO

Il 12 Luglio 1974 il *National Research Act* è stato convertito in Legge (Public Law 93-348), creando la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* [Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani della Ricerca Biomedica e Comportamentale]. Uno degli incarichi della Commissione era identificare i principi etici fondamentali che devono essere alla base della conduzione della ricerca biomedica e comportamentale coinvolgenti soggetti umani e sviluppare delle Linee Guida che devono essere seguite per assicurare che tale ricerca sia condotta in accordo con tali principi. Nello svolgere quanto sopra la Commissione era diretta a considerare: (i) i confini tra ricerca biomedica e comportamentale e la pratica medica accettata e di routine; (ii) il ruolo della valutazione dei criteri rischio-beneficio nella determinazione della appropriatezza della ricerca coinvolgente i soggetti umani; (iii) linee guida appropriate per la selezione dei soggetti umani che devono partecipare a tali ricerche e (iv) la natura e la definizione del consenso informato nei vari contesti della ricerca.

Il Rapporto Belmont cerca di riassumere i principi etici di base identificati dalla Commissione nel corso delle sue deliberazioni. Tale rapporto è il prodotto di un intenso periodo di quattro giorni di discussione che si è avuta nel Febbraio del 1976 al Centro Congressi Belmont della *Smithsonian Institution* integrato dalle deliberazioni mensili della Commissione che sono state prodotte in un periodo di quasi quattro anni.

[Il Rapporto Belmont] è una affermazione dei principi etici di base e delle linee guida che devono agevolare la risoluzione dei problemi etici che sorgono nella conduzione della ricerca sui soggetti umani.

Pubblicando il Rapporto nel *Federal Register* e fornendone copia su richiesta, il Ministro ha come scopo di renderlo prontamente disponibile agli scienziati, membri di *Institutional Review Boards* [Comitati di Revisione dell'Istituzione] e funzionari federali. L'Appendice in 2 volumi che contiene gli interi rapporti di esperti e specialisti che hanno assistito la Commissione nell'ottemperare a questa parte dei suoi compiti, è

disponibile come: *DHEW* Publication N° (OS) 78-0013 e N° (OS) 78-0014, in vendita presso: *Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 20402.*

Al contrario della maggior parte degli altri rapporti della Commissione, il Rapporto Belmont non porta raccomandazioni specifiche per le azioni amministrative da parte del *Secretary of Health, Education and Welfare* [Ministro del Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere]. Piuttosto la Commissione ha raccomandato che il Rapporto Belmont sia adottato nella sua interezza, come affermazione della politica del Dipartimento. Il Dipartimento richiede commenti pubblici su queste raccomandazioni.

La Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani della Ricerca Biomedica e Comportamentale

Membri della Commissione

- Kenneth John Ryan, M.D., Chairman, Chief of Staff, Boston Hospital for Women.
 Joseph V. Brady, Ph.D., Professor of Behavioral Biology, Johns Hopkins University.
 Robert E. Cooke, M.D., President, Medical College of Pennsylvania.
 Dorothy I. Height, President, National Council of Negro Women, Inc.
 Albert R. Jonsen, Ph.D., Associate Professor of Bioethics, University of California at San Francisco.
 Patricia King, J.D., Associate Professor of Law, Georgetown University Law Center.
 Karen Lebacqz, Ph.D., Associate Professor of Christian Ethics, Pacific School of Religion.
 David W. Louisell, J.D., Professor of Law, University of Carolina at Berkeley (deceduto).
 Donald W. Seldin, M.D., Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas at Dallas.
 Eliot Stellar, Ph.D., Provost of the University and Professor of Physiological Psychology, University of Pennsylvania.
 Robert H. Turtle, LL.B., Attorney, VomBaur, Coburn, Simmons & Turtle, Washington, D.C. (deceduto).

CONTENUTO

- A. Confini tra pratica medica e ricerca
- B. Principi etici di base
 - 1. Rispetto per la persona
 - 2. Beneficienza [o Beneficità]
 - 3. Giustizia
- C. Applicazioni
 - 1. Consenso informato
 - 2. Valutazione del rischio e benefici
 - 3. Selezione dei soggetti

RAPPORTO BELMONT

PRINCIPI ETICI E RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA CHE COINVOLGE I SOGGETTI UMANI

La ricerca scientifica ha prodotto benefici sostanziali. Inoltre, ha anche posto alcune difficili questioni etiche. L'attenzione pubblica è stata rivolta a queste questioni da abusi compiuti su soggetti umani negli esperimenti biomedici, specialmente durante la Seconda Guerra Mondiale. Durante i processi di Norimberga sui crimini di guerra, è stato stilato il Codice di Norimberga come un insieme di principi per giudicare i medici e gli scienziati che hanno condotto esperimenti biomedici sui prigionieri dei campi di concentramento. Questo codice è divenuto il prototipo di molti codici successivi¹ che intendevano assicurare che la ricerca coinvolgente soggetti umani fosse condotta in maniera etica.

Il codice consiste di regole, alcune generali, altre specifiche, che guidano i ricercatori o i revisori della ricerca nel loro lavoro. Tali regole sono spesso inadeguate a coprire questioni complesse; talvolta esse entrano in conflitto, e sono frequentemente difficili da interpretare o applicare. Principi etici più vasti costituiranno una base sulla quale regole specifiche possono essere formulate, criticate e interpretate.

In questo documento vengono identificati tre principi generali che sono rilevanti per la ricerca che coinvolge soggetti umani. Anche altri principi possono essere rilevanti [allo stesso scopo].

Questi tre principi sono comunque esaustivi e vengono affermati ad un livello di generalizzazione tale che essi dovrebbero aiutare gli scienziati, i soggetti della ricerca, revisori e cittadini interessati, a comprendere i principi etici inerenti alla ricerca che coinvolge i soggetti umani. Questi principi non sempre possono essere applicati sino a risolvere senza [alcun] dubbio alcuni particolari problemi etici. L'obiettivo è di fornire una cornice analitica che guiderà la risoluzione di problemi etici che si presenteranno in questi tipi di ricerche.

Questo documento è costituito da: una distinzione tra ricerca e pratica medica; una affermazione dei tre principi etici di base e note sulla applicazione di questi principi.

¹ Dal 1945, sono stati adottati, da differenti Organizzazioni, vari codici per una appropriata e responsabile conduzione degli esperimenti sull'uomo nella ricerca medica. I più conosciuti di questi codici sono: il Codice di Norimberga del 1946, la Dichiarazione di Helsinki del 1964 (rivista nel 1975 [e anche nel 1983, 1989 e 1996]) e le Linee Guida del 1971 (codificate nei Regolamenti Federali nel 1974) edite dal *Department of Health, Education and Welfare* [Dipartimento di Salute, Educazione e Benessere] degli U.S.. Sono stati anche adottati Codici per la conduzione della ricerca sociale e comportamentale; il più conosciuto è quello della *American Psychological Association* pubblicato nel 1973.

A. Confine tra pratica medica e ricerca.

E' importante distinguere tra ricerca biomedica e comportamentale, da una parte, e dall'altra la pratica medica (generalmente) accettata (per quel dato trattamento), allo scopo di sapere quali attività devono sottostare a revisione per la protezione dei soggetti umani della ricerca. La distinzione tra ricerca e pratica medica è parzialmente interconnessa perché spesso entrambe vengono condotte contemporaneamente (come nelle ricerche volte a valutare la terapia) e (parzialmente) perché deviazioni di rilievo dalla pratica clinica sono spesso chiamate «sperimentali» e non sono specificamente definite.

Generalmente, il termine «pratica medica» si riferisce ad interventi che sono finalizzati solamente ad aumentare il benessere di un singolo paziente o cliente e che abbiano una ragionevole attesa di successo. Lo scopo della pratica medica e comportamentale è di fornire la diagnosi, il trattamento preventivo o la terapia a particolari individui². Per contro, il termine «ricerca» indica una attività designata a saggiare una ipotesi, permettere che siano ricavate conclusioni, e dunque sviluppare o contribuire a generalizzare le conoscenze (esprime, per esempio, in teoria, principi, e affermazioni di relazioni). La ricerca è usualmente descritta in un formale protocollo che si propone un obiettivo ed una serie di procedure designate a raggiungere l'obiettivo.

Quando un clinico devia in modo significativo dalla pratica medica comune o accettata, l'innovazione, in sé e per sé, costituisce ricerca.

Il fatto che una procedura sia sperimentale, nel senso di nuova, non saggiata o differente, non la pone automaticamente nell'ambito della ricerca. Procedure radicalmente nuove di questa descrizione dovrebbero essere, comunque, fatte oggetto di una ricerca formale ad uno stadio precoce allo scopo di determinare se esse sono sicure ed efficaci. Quindi, vi è la responsabilità dei comitati di pratica medica, per esempio, a chiedere che una modifica principale sia inclusa in un progetto di ricerca formale³.

² Sebbene la pratica medica usualmente coinvolga interventi designati solamente ad aumentare il benessere di un particolare individuo, gli interventi sono talvolta applicati ad un individuo per l'aumento del benessere di un altro (per esempio: donazione di sangue, trapianto di cute, trapianto d'organo) oppure un intervento può avere il duplice proposito di aumentare il benessere di un particolare individuo, e, allo stesso tempo, di fornire alcuni benefici ad altri (es. vaccinazione, che protegge sia la persona che è vaccinata che la società in generale). Il fatto che alcune forme di pratica medica abbiano elementi diversi da quello di un beneficio immediato all'individuo che riceve un intervento, comunque, non dovrebbe confondere la distinzione generale tra ricerca e pratica medica. Anche quando una procedura applicata in pratica medica può beneficiare qualche altra persona, essa resta un intervento designato ad aumentare il benessere di un particolare individuo o gruppi di individui; perciò è una prassi e non necessita di essere revisionata come ricerca.

³ Siccome i problemi connessi a sperimentazioni sociali possono differire in maniera

La ricerca e la pratica medica possono essere condotte contemporaneamente quando la ricerca è volta a valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia. Questa necessità non causa nessuna confusione riguardo a se l'attività richieda o non la revisione; la regola generale è che se non vi è nessun elemento di ricerca in una attività, questa attività dovrebbe sottostare ad una revisione per la protezione dei soggetti umani.

B. Principi etici

L'espressione «principi etici» si riferisce generalmente a quei giudizi generali che servono per una giustificazione di base per la maggioranza delle prescrizioni etiche particolari e la valutazione delle azioni umane. Tre principi di base, tra quelli generalmente accettati nella nostra tradizione, sono particolarmente rilevanti verso le etiche della ricerca coinvolgente i soggetti umani: i principi di rispetto per la persona, beneficenza e giustizia.

1. Rispetto per la persona. - Il rispetto per la persona comprende almeno due convinzioni etiche: primo, che gli individui devono essere trattati come agenti autonomi, e, secondo, che le persone con diminuita autonomia hanno diritto alla protezione. Il principio per il rispetto della persona, dunque, si divide in due esigenze: l'esigenza di riconoscere autonomia e l'esigenza di proteggere quelli con diminuita autonomia.

Una persona autonoma è un individuo capace di una decisione sui suoi obiettivi personali e capace di agire sulla scorta di una tale decisione. Rispettare l'autonomia significa dare peso alle opinioni e alle scelte ben ponderate delle persone autonome e allo stesso tempo trattenersi dall'ostacolare le loro azioni a meno che [tali azioni] non siano di espresso detrimento per gli altri. Mostrare mancanza di rispetto per un soggetto autonomo significa disconoscere le decisioni meditate di quella persona, vietare ad un individuo la libertà di agire secondo i suoi giudizi personali, rifiutare l'informazione necessaria a produrre un giudizio ponderato, quando non vi siano ragioni impellenti per fare questo.

Comunque, non sempre l'essere umano è capace di auto-determinazione. La capacità di auto-determinazione matura durante la sua vita, e alcuni individui perdono questa capacità completamente o in parte per malattia, infermità mentale, o circostanze che limitino gravemente la libertà. Il rispetto per l'immaturato e l'incapacitato può richiedere di proteggerli mentre essi maturano o mentre non possiedono la capacità.

Alcune persone hanno la necessità di una protezione più estesa, anche fino al punto di escluderli dalle attività che possono costituire per loro un danno; altre persone

sostanziale da quelli della ricerca biomedica e comportamentale, la Commissione in questo momento si esime dal produrre alcuna direttiva di indirizzo riguardante tale ricerca. Piuttosto, la Commissione ritiene che il problema dovrà essere analizzato da uno degli Organi che ad essa succedano.

richiedono poca protezione esistendo la sicurezza che essi intraprendano attività in maniera non coartata e avendo consapevolezza delle possibili conseguenze negative. Il grado di protezione prodotto dovrebbe dipendere dal rischio di offesa e dalla probabilità di beneficio. Il giudizio che un individuo manca di autonomia, dovrebbe essere periodicamente rivisto e dovrebbe variare in differenti situazioni.

Nella maggior parte dei casi coinvolgenti soggetti umani il rispetto per le persone, chiede che i soggetti entrino volontariamente nella ricerca e con adeguate informazioni. In qualche situazione, comunque, l'applicazione dei principi [etici] non è ovvia. Il coinvolgimento di carcerati come soggetti della ricerca, costituisce un utile esempio. D'altra parte sembra che il principio del rispetto per le persone richiede che i carcerati non debbano essere privati della opportunità di essere volontari della ricerca. D'altra parte, in condizioni di prigionia essi potrebbero essere sottilmente coerciti oppure ingiustamente influenzati ad entrare nelle attività di ricerca per le quali essi non sarebbero altrimenti volontari. Il rispetto per le persone deve dunque imporre che i detenuti siano protetti. Se permettere ai carcerati «di essere volontari» o di «essere protetti» costituisce un dilemma. Il rispetto delle persone nella maggior parte dei casi è spesso una questione di bilanciamento tra le esigenze dettate dal principio del rispetto stesso che sono in competizione tra loro.

2. Beneficenza [o Beneficità]. - Le persone sono trattate in maniera etica non solo rispettando le loro decisioni e proteggendole dal pericolo, ma anche facendo sforzi per assicurare il loro benessere. Questi trattamenti vengono compresi sotto il termine «beneficenza». Il termine «beneficenza» è spesso inteso per comprendere atti di umanità e di carità che vanno sotto stretto rispetto. In questo documento «beneficenza» [meglio beneficITÀ, n.d.t.] è inteso in senso stretto come un obbligo. Due regole generali sono state formulate come espressioni complementari di azioni beneficienti in questo senso: (1) non causare danno e (2) massimizzare i benefici possibili e minimizzare i possibili danni.

La massima Ippocratica «non causare danno» è stata a lungo un principio fondamentale dell'etica medica. Claude Bernard estese questo principio al campo della ricerca, dicendo che nessuno dovrebbe causare danno ad una persona senza considerare i benefici che potrebbero venire ad altri. Comunque, anche evitare il pericolo richiede imparare che cosa sia pericoloso; e, nel processo [che intercorre] per ottenere questa informazione, le persone possono essere esposte al rischio del pericolo. Inoltre, il giuramento di Ippocrate richiede che i medici beneficino i loro pazienti «secondo il loro miglior giudizio». Apprendere che cosa, infatti, sarebbe di beneficio può richiedere esporre le persone al rischio. Il problema imposto da questi imperativi è decidere quando è giustificabile ottenere certi benefici nonostante i rischi implicati, e quando i benefici dovrebbero essere minimi a causa dei rischi.

Gli obblighi di beneficenza influenzano sia i singoli, sia la società nel complesso, poiché essi si estendono sia a progetti di ricerca particolari che all'intera impresa della ricerca. Nel caso di progetti particolari, ricercatori e membri delle loro istituzioni sono obbligati a dare considerazione alla massimizzazione dei benefici e alla minimizzazione dei rischi che potrebbero derivare dalla ricerca. Nel caso di ricerche

scientifiche in generale, i membri delle società più larghe sono obbligati a riconoscere i benefici a lungo termine e i rischi che possono risultare dal miglioramento delle conoscenze e dallo sviluppo di nuove procedure mediche, fisioterapeutiche, e sociali.

Il principio di beneficenza spesso riveste un ruolo di giustificazione [difesa] ben definito in molte aree della ricerca che coinvolge i soggetti umani. Un esempio [di tale significato di difesa] si trova nella ricerca che coinvolge i bambini. Metodi efficaci di trattare le malattie dell'infanzia e di favorire lo sviluppo della salute [dell'infanzia] sono i benefici che servono a giustificare le ricerche che coinvolgono i bambini anche quando i soggetti individuali della ricerca non ne sono i diretti beneficiari. La ricerca inoltre rende possibile evitare il pericolo che può risultare dalla applicazione di pratiche di «routine» precedentemente accettate sulla base di sperimentazioni più limitate rivelatesi pericolose. Ma il ruolo del principio della beneficenza non è sempre così ambiguo. Un difficile problema etico rimane, per esempio, per quanto riguarda la ricerca che presenti rischi più che minimi senza prospettiva immediata di benefici diretti verso i bambini coinvolti. Alcuni hanno eccepito che tali ricerche siano inammissibili, mentre altri hanno affermato che questi limiti avrebbero impedito la maggior parte delle ricerche promettenti grandi benefici ai bambini nel futuro.

Qui, di nuovo, come nella maggior parte dei casi più difficili le rivendicazioni differenti coperte dal principio di beneficenza possono entrare in conflitto e forzare scelte inutili.

3. Giustizia . - [Ci si chiede] chi sia obbligato a ricevere i benefici della ricerca e sopportarne gli oneri. Si tratta di una questione di giustizia, nel senso di «imparzialità della distribuzione» o di «ciò che è meritato». Una ingiustizia si verifica quando alcuni benefici che una persona ha diritto [a ricevere] [le] vengono negati senza un giustificato motivo o quando alcuni oneri [le] sono imposti indebitamente. Un altro modo di concepire il principio di giustizia è di trattare allo stesso modo le persone uguali. Tuttavia, questa affermazione richiede una spiegazione. [Si tratta di stabilire] chi sia eguale e chi sia diseguale, quali affermazioni giustifichino la partenza da una distribuzione uguale. Quasi tutti i commentatori acconsentono che le distinzioni basate sulla esperienza, età, privazioni, competenza, merito e condizione sociale costituiscano dei criteri di giustificazione di un trattamento differenziato per certi scopi. E' necessario, allora spiegare in quali ambiti le persone debbano ricevere un uguale trattamento. Vi sono alcune formulazioni ampiamente accettate di giusti modi di ripartire gli oneri e i benefici.

Ogni formulazione allude ad alcune rilevanti proprietà sulla base delle quali dovrebbero essere distribuiti gli oneri ed i benefici. Queste formulazioni sono: (1) ad ogni persona una uguale parte, (2) ad ogni persona secondo le necessità individuali, (3) ad ogni persona secondo lo sforzo individuale, (4) ad ogni persona secondo il contributo dato alla società e (5) ad ogni persona secondo il merito.

Le questioni della giustizia sono state a lungo associate con pratiche sociali quali punizioni, tassazioni e rappresentazioni politiche. Fino a poco tempo fa queste questioni non sono state generalmente associate con la ricerca scientifica. Comunque, esse sono adombrate anche nelle prime riflessioni sull'etica della ricerca coinvolgente

soggetti umani. Per esempio, durante il 19mo ed il 20mo secolo, il peso di servire come soggetto della ricerca, cade largamente sui poveri pazienti ricoverati, mentre i benefici di miglioramento delle cure mediche cadevano principalmente su pazienti privati. Successivamente l'impiego di prigionieri non consenzienti quali soggetti della ricerca nei campi di sterminio nazisti è stato condannato come una ingiustizia particolarmente grave. In questo Paese [gli U.S.A.], negli anni '40, nello studio sulla sifilide di Tuskegee, sono stati usati uomini bianchi contadini, svantaggiati, per studiare il corso di una malattia senza terapia senza dubbio confinata a quella popolazione. Questi soggetti erano privati di un trattamento efficace dimostrabile allo scopo di non interrompere il progetto [ancora] molto tempo dopo che questa terapia era divenuta generalmente disponibile.

In questo sfondo storico, si può vedere come i principi di giustizia sono rilevanti per la ricerca coinvolgente i soggetti umani. Per esempio, la selezione dei soggetti della ricerca necessari ad essere scrutinati, è importante allo scopo di determinare se alcune categorie [di soggetti] (per es. pazienti beneficiari, particolari minoranze razziali ed etniche, o persone confinate alle istituzioni) sono state sistematicamente selezionate a causa della loro facile disponibilità, la loro posizione di compromesso, o la loro manipolabilità piuttosto che per ragioni direttamente correlate al problema studiato. Da ultimo, anche se la ricerca finanziata dai fondi pubblici porta allo sviluppo di pratiche e procedure terapeutiche, la giustizia chiede che queste non costituiscano vantaggio solo per quelli che possono affrontarli e che tali ricerche non dovrebbero senza dubbio coinvolgere persone provenienti da gruppi improbabili dall'essere i beneficiari di applicazioni successive della ricerca.

C. Applicazioni

Le applicazioni dei principi generali di conduzione della ricerca portano a considerare i seguenti requisiti: consenso informato, valutazione dei rischi/benefici e la selezione dei soggetti della ricerca.

1. Consenso informato. - Il rispetto per le persone richiede che ai soggetti, sino al grado in cui ne sono capaci, sia data l'opportunità di scegliere che cosa debba o non debba accadere loro. Questa opportunità è prevista se sono richiesti modelli adeguati per il consenso informato.

Mentre l'importanza del consenso informato non è da porre in discussione, la controversia prevale sulla natura e possibilità di un consenso informato. Nonostante ciò vi è un importante accordo a che il processo di consenso può essere analizzato poiché contiene tre elementi: informazione, comprensione e volontarietà.

Informazione. La maggioranza dei codici di ricerca stabiliscono argomenti specifici per la scoperta che si desidera per assicurare che ai soggetti sia data informazione sufficiente. Questi argomenti generalmente comprendono: la procedura

della ricerca, i suoi scopi, rischi e benefici anticipati, procedure alternative (dove è implicata la terapia) e una frase che offra al soggetto l'opportunità di porre domande e di rinunciare in ogni momento alla ricerca. Sono stati proposti elementi addizionali, tra questi: quanti soggetti sono stati selezionati, [chi è] la persona responsabile della ricerca, ecc.

Comunque una semplice lista di argomenti non risponde alla questione di quale dovrebbe essere il modello per giudicare come e in che modo l'informazione dovrebbe essere fornita. In un modello frequentemente invocato nella pratica medica, infatti, l'informazione comunemente fornita da chi è pratico nel campo o nell'ambiente, è inadeguata poiché la ricerca ha luogo precisamente quando una comprensione comune non esiste. Un altro modello, attualmente popolare nella mala pratica della legge, richiede che il medico riveli l'informazione che persone ragionevoli vorrebbero conoscere allo scopo di prendere una decisione riguardo la loro cura. Anche questo sembra insufficiente poiché il soggetto della ricerca, essendo in sostanza un volontario, può desiderare di conoscere considerevolmente di più circa i rischi ingiustificatamente corsi di quanto fanno i pazienti che si affidano nelle mani del medico per le cure necessarie. Può essere che dovrebbe essere proposto un modello del [tipo] "il volontario ragionevole": il grado e la natura dell'informazione deve essere tale che le persone, conoscendo che la procedura né è necessaria per la loro cura né forse pienamente compresa, può decidere se essi desiderino partecipare nel progresso delle conoscenze. Anche quando alcuni diretti benefici vengono loro anticipati, i soggetti devono capire chiaramente il grado di rischio e la natura volontaria della partecipazione.

Un problema speciale di consenso sorge quando informare i soggetti di alcuni aspetti pertinenti della ricerca è probabile che indebolisca la validità della ricerca. Nella maggioranza dei casi è sufficiente indicare ai soggetti che essi sono invitati a partecipare alla ricerca della quale alcuni aspetti non saranno rivelati fino a che la ricerca non sia conclusa. In tutti i casi della ricerca che comporta una scoperta incompleta tale ricerca è giustificata solo se è chiaro che: (1) la scoperta incompleta è veramente necessaria per raggiungere gli obiettivi della ricerca, (2) non vi sono rischi nascosti che siano più che minimi per i soggetti, e (3) vi è un piano adeguato, per ragguagliare i soggetti, se necessario, e per rendere loro noti i risultati della ricerca. L'informazione circa i rischi non deve mai prescindere dallo scopo di sollecitare la cooperazione dei soggetti e risposte sincere devono sempre essere date alle domande dirette circa la ricerca. Attenzione deve essere posta per distinguere i casi nei quali una scoperta distruggerebbe o invaliderebbe la ricerca dai casi nei quali la scoperta danneggerebbe semplicemente il ricercatore.

Comprensione. La maniera e il contesto nel quale l'informazione è ottenuta è importante quanto l'informazione stessa. Per esempio, presentare informazioni in modo rapido e disorganizzato, lasciando troppo poco tempo per considerare o ridurre le opportunità per domandare, tutto ciò può inficiare in maniera negativa la capacità di un soggetto di effettuare una scelta importante.

Poiché la capacità di un soggetto di capire è una funzione di intelligenza, razionalità, maturità e linguaggio, è necessario adattare la presentazione delle

informazioni alla capacità del soggetto. I ricercatori hanno la responsabilità di accertare che il soggetto abbia capito l'informazione. Mentre vi è sempre un obbligo ad accertare che l'informazione circa il rischio per il soggetto sia completa e adeguatamente compresa, quando i rischi sono più gravi gli obblighi aumentano.

Misure speciali possono essere necessarie quando la comprensione è gravemente limitata, per esempio, da condizioni di immaturità o di disabilità mentale. Ogni classe di soggetto che uno può considerare incompetente (per es. bambini e ragazzi, pazienti disabili mentali, malati terminali e comatosi) dovrebbero essere considerati nei loro proprie condizioni. Anche per queste persone, comunque, il rispetto richiede di dare loro l'opportunità di scegliere secondo il grado di cui sono capaci, se partecipare o non alla ricerca. Le obiezioni di questi soggetti al coinvolgimento devono essere onorate, a meno che la ricerca implica fornire loro una terapia non disponibile altrove. Il rispetto per le persone inoltre richiede di chiedere il permesso di altre parti allo scopo di proteggere i soggetti dal pericolo. Queste persone sono perciò rispettate sia conoscendo i loro stessi desideri e mediante l'uso di terze persone che proteggono dal pericolo.

Le terze persone scelte dovrebbero essere quelle che è più probabile comprendano la situazione del soggetto non competente e che agiscono nel migliore interesse di quella persona. Alla persona autorizzata ad agire da parte del soggetto dovrebbe essere data una opportunità di osservare la ricerca come essa procede allo scopo di essere in grado di eliminare il soggetto dalla ricerca, se tale azione sembra nel migliore interesse del soggetto.

Volontarietà. Una condiscendenza a partecipare nella ricerca costituisce un consenso valido solo se dato volontariamente. Questo elemento del consenso informato richiede condizioni libere da coercizione e indebita coartazione della volontà.

La coercizione si verifica quando un pericolo di sovra-trattamento è intenzionalmente presentato da una persona ad un'altra allo scopo di ottenere consenso. Per contrasto, indebita coartazione della volontà si verifica attraverso una offerta eccessiva, non garantita, inappropriata o impropria ricompensa o altra proposta allo scopo di ottenere consenso. Inoltre, ragioni che di solito sarebbero accettabili, possono diventare indebita coartazione della volontà se il soggetto è particolarmente vulnerabile.

Pressioni ingiustificabili usualmente si verificano quando persone in posizione di autorità o con una influenza di comando - specialmente quando sono previste possibili sanzioni - sollecitano un modo di comportamento per il soggetto. Comunque, esiste una lunga serie di tali «fattori influenzanti» ed è impossibile affermare precisamente dove la persuasione giustificabile finisce e comincia l'indebita coartazione della volontà. Ma l'indebita coartazione della volontà includerebbe azioni quali manipolare la scelta di una persona attraverso il controllo dell'influenza di un parente stretto e minacciando di rifiutare i servizi sanitari ai quali un individuo avrebbe altrimenti diritto.

2. Valutazione dei rischi e dei benefici. - La valutazione dei rischi e dei benefici richiede una analisi attenta dei dati rilevanti, compresi, in alcuni casi, i modi alternativi di ottenere i benefici intravisti nella ricerca. Per tale motivo la valutazione presenta sia una opportunità e una responsabilità di ottenere informazioni sistematiche e

comprensibili sulla ricerca proposta. Per il ricercatore questo significa esaminare se la ricerca proposta è propriamente disegnata. Per un comitato di revisione vi è un metodo per determinare se i rischi che saranno presentati ai soggetti sono giustificati. Per i soggetti eventuali la valutazione aiuterà la determinazione se partecipare oppure no.

La natura e lo scopo dei rischi e benefici. La necessità che la ricerca sia giustificata sulla base di una accettabile valutazione rischio/beneficio, porta alla stretta correlazione al principio di beneficenza proprio mentre la necessità morale che il consenso informato sia ottenuto è derivato principalmente dal principio del rispetto per la persona.

Il termine «rischio» si riferisce alla possibilità che si può verificare un danno. Comunque, quando sono usate espressioni quali «rischio piccolo» o «alto rischio», esse usualmente si riferiscono, spesso ambiguamente sia alla possibilità (probabilità) di avere esperienza di danno e alla gravità (grandezza) del danno considerato.

Il termine «beneficio» è usato nel contesto della ricerca per riferirsi a qualcosa con valore positivo correlato a salute o benessere. Diversamente da «rischio», il «beneficio» non è un termine che esprime probabilità. Rischio è, propriamente, contrapposto a probabilità di benefici e i benefici sono completamente contrapposti con pericolo piuttosto che con i rischi di pericolo. Conseguentemente, le cosiddette valutazioni rischio/beneficio si interessano della probabilità e grandezze dei possibili pericoli e dei rischi anticipati. Molti tipi di possibili danni e benefici devono essere presi in considerazione. Vi sono, per esempio, rischi di danno psicologico, danno fisico, economico e i corrispondenti benefici. Mentre i più probabili tipi di danni ai soggetti della ricerca sono quelli di dolore o lesione psicologica o fisica, altri tipi possibili non dovrebbero essere trascurati.

I rischi e i benefici della ricerca potrebbero interessare i soggetti individuali, le famiglie dei soggetti individuali, e la società nel suo complesso (o gruppi speciali di soggetti nella società). Codici e regolamenti federali precedenti hanno richiesto che i rischi per i soggetti siano superati per importanza dalla somma di entrambi sia dei benefici anticipati per il soggetto, se ve ne sono, che dei benefici anticipati per la società, nella forma di conoscenze che si ottengono dalla ricerca. Nel bilanciamento di questi elementi differenti, i rischi e i benefici che influenzano l'immediato soggetto della ricerca porterà normalmente importanza speciale. D'altra parte, interessi diversi da quelli del soggetto possono in alcune occasioni essere sufficienti per se stessi a giustificare i rischi impliciti nella ricerca, purché i diritti dei soggetti siano stati protetti. La beneficenza perciò richiede che noi proteggiamo contro il rischio di danno per i soggetti e anche che noi siamo interessati riguardo la perdita dei benefici sostanziali che possono essere ottenuti dalla ricerca.

La valutazione sistematica dei rischi e dei benefici - Si dice comunemente che i rischi e benefici devono essere «bilanciati» e mostrati in «un rapporto vantaggioso». Il carattere metaforico di questi termini attira l'attenzione sulla difficoltà di esprimere giudizi precisi. Solo in rare occasioni le tecniche qualitative saranno disponibili per l'analisi minuziosa dei protocolli di ricerca. Comunque, l'idea di analisi sistematiche,

non arbitrarie dei rischi e benefici, dovrebbe essere perseguita fin quando sia possibile. Questo ideale richiede ai soggetti cui sono affidati i compiti di decisione riguardo la giustificabilità della ricerca di essere accurati nella raccolta e nella valutazione delle informazioni circa tutti gli aspetti della ricerca e di considerare sistematicamente le alternative [alla ricerca stessa]. Questa procedura rende la valutazione della ricerca più rigorosa e precisa, mentre rende la comunicazione tra i membri dei comitati di revisione e i ricercatori meno soggette a interpretazione erronea e giudizi conflittuali. Perciò ci deve essere, in primo luogo, una determinazione della validità dei presupposti della ricerca; quindi la natura e la probabilità del rischio deve essere distinto con una migliore chiarezza possibile. Il metodo di accertamento dei rischi deve essere esplicito, specialmente se non vi sono alternative all'uso di una tale vaga categoria oppure rischio leggero. Deve anche essere determinato se una stima [effettuata] da un ricercatore della probabilità di pericolo o beneficio sia ragionevole, come giudicato dai fatti noti o altri studi disponibili.

Da ultimo la valutabilità della ricerca deve riflettere almeno le seguenti considerazioni: (i) Il brutale o l'inumano trattamento dei soggetti umani non è mai moralmente giustificato. (ii) I rischi devono essere ridotti a quelli necessari a perseguire l'obiettivo della ricerca. Deve essere determinato se è infatti necessario usare i soggetti umani per tutto [per ogni ricerca]. I rischi non possono forse essere mai interamente eliminati, ma possono spesso essere ridotti da un attento dirigersi alle procedure alternative. (iii) Quando le ricerche coinvolgono rischi significativi di danni gravi, i comitati di revisione dovrebbero insistere maggiormente sulla giustificazione del rischio (guardando usualmente la probabilità di beneficio del soggetto - o, in qualche caso, la volontà manifesta della partecipazione). (iv) Quando nella ricerca sono coinvolte popolazioni vulnerabili, la appropriatezza di coinvolgere queste deve essere essa stessa dimostrata. Un numero di variabili entra in tale giudizio, inclusa la natura ed il grado del rischio, la condizione della particolare popolazione coinvolta, e la natura e il livello del beneficio anticipato. (v) I rischi ed i benefici rilevanti devono essere sempre sottoscritti in documenti e procedure usati nei processi del consenso informato.

3. La selezione dei soggetti. - Così come il principio del rispetto delle persone trova la sua espressione nella richiesta del consenso, ed il principio della beneficenza nella valutazione rischio/beneficio, il principio di giustizia, deve dare origine a procedure e finalità nella selezione dei soggetti.

La giustizia è importante ai fini della selezione dei soggetti della ricerca a due livelli: quello sociale e quello individuale. La giustizia individuale nella selezione dei soggetti richiede che i ricercatori esibiscano imparzialità e onestà. Perciò essi non devono offrire ricerca potenzialmente benefica solo ai quei soggetti che sono in loro favore o selezionare solo persone «indesiderabili» per ricerche rischiose. La giustizia sociale richiede che la distinzione cada tra categorie di soggetti che vorrebbero o non vorrebbero partecipare in ogni particolare tipo di ricerca, e sia basata sui particolari membri di quella categoria a sopportare l'onere e l'appropriatezza nel porre ulteriori carichi alle persone già provate. Dunque questo [onere] può essere considerato una giustizia sociale che vi sia un ordine di preferenza nella selezione dei soggetti (cioè,

adulti prima dei bambini) e che alcune categorie di potenziali soggetti (cioè gli infermi mentali tenuti presso istituti o i detenuti) possano essere coinvolte come soggetti della ricerca, se non in tutte, almeno solo in certe condizioni.

Mancanza di giustizia può apparire nella selezione dei soggetti, anche se i soggetti individuali sono selezionati maggiormente dai ricercatori e trattati maggiormente nel corso della ricerca. Perciò la mancanza di giustizia sale da difformità sociali, razziali e sessuali e culturali, istituzionalizzate nel corso della ricerca.

Dunque anche se i ricercatori individuali stanno trattando abbastanza i loro soggetti della ricerca, ed anche se gli *IRB* [*Institutional Review Boards* o Comitati di Revisione dell'Istituzione] tengono conto di assicurare che i soggetti sono selezionati in maniera equa entro una particolare istituzione, modelli sociali ingiusti possono nonostante ciò apparire nelle distribuzioni complessive dei carichi e dei benefici della ricerca.

Sebbene le istituzioni individuali o i ricercatori possono essere impossibilitati a risolvere un problema endemico del loro ambiente sociale, essi possono considerare una giustizia distributiva nel selezionare i soggetti della ricerca.

Alcune popolazioni specialmente quelle istituzionalizzate, sono già gravate in molti modi dalle loro infermità e dai loro ambienti. Quando viene proposta una ricerca che implica rischi e non prevede un trattamento terapeutico, altre classi di persone meno «gravate» dovrebbero essere chiamate per prime per accettare questi rischi della ricerca, tranne nel caso in cui la ricerca è direttamente correlata alle condizioni specifiche della classe coinvolta. Inoltre, anche se i fondi pubblici possono spesso andare nella stessa direzione degli scopi sanitari, sembra impossibile che le popolazioni che dipendono dalla cura della salute pubblica costituiscano l'insieme dei soggetti preferiti della ricerca se è probabile che popolazioni più avvantaggiate siano coloro che ricevono i benefici.

Una speciale istanza di ingiustizia risulta dal coinvolgimento dei soggetti vulnerabili. Alcuni gruppi, quali le minoranze razziali, le economicamente svantaggiate, gli ammalati gravi, e le istituzionalizzate, possono continuamente essere visti come i soggetti della ricerca, grazie alla loro rapida disponibilità in ambienti dove la ricerca è condotta. A causa del loro stato di dipendenza e della loro frequentemente compromessa capacità ad un libero consenso, essi devono essere protetti contro il pericolo di essere coinvolti nella ricerca solamente per convenienza amministrativa, o perché essi sono facili ad essere manipolati come risultato delle loro malattie o delle loro condizioni socioeconomiche.

4)
CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 PROTEZIONE DEI SERVIZI UMANI (*)

Revisione 8 Marzo 1983, Ristampa 31 Luglio 1989

*U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
OFFICE FOR PROTECTION FROM RESEARCH RISKS:*

**[DIPARTIMENTO DELLA SALUTE E DEI SERVIZI UMANI DEGLI STATI UNITI
ISTITUTI NAZIONALI DI SANITA' PUBBLICA
UFFICIO PER LA PROTEZIONE DAI RISCHI DELLA RICERCA]**

(*) TITOLO ORIGINALE: *U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Institutes of Health (NIH), Office for Protection from Research Risks (OPRR): (1989): Protection of Human Subjects. Revised of March 8, 1983; Reprinted July 31, 1989. Code of Federal Regulations, Title 45 Public Welfare, Part 46. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.*

ABBREVIAZIONI:

NIH:	<i>National Institutes of Health:</i> Istituti Nazionali di Sanità Pubblica
DHHS:	<i>Department of Health and Human Services:</i> Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani
DHEW:	<i>Department of Health, Education, and Welfare:</i> Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere
OPRR:	<i>Office for Protection from Research Risks:</i> Ufficio per la Protezione dai Rischi della Ricerca
IRB:	<i>Institutional Review Board:</i> Comitato di Revisione dell'Istituzione
EAB:	<i>Ethical Advisory Board:</i> Commissione Etica Consultiva
IND:	<i>Investigational New Drugs:</i> Nuovi Farmaci Sperimentali

GLOSSARIO:

Assurance = Garanzia: documento nel quale ogni Istituzione coinvolta nella ricerca si impegna formalmente al rispetto di certi parametri dati fissati ex-lege ed il cui mancato rispetto fa scattare delle sanzioni.

NOTA (1): I rapporti dovranno essere sottomessi per la registrazione all'*Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland 20205.*

Pur essendo tale materiale di pubblico dominio per la legislazione degli Stati Uniti, l'Autrice ringrazia per l'informazione e la ricerca del materiale i *NIH* in particolare nella persona di Michele Russel-Einhorn, J.D., Director of Regulatory Affairs, *Department of Health, Education and Welfare, Office for Protection from Research Risks, NIH, U.S.A.*

PREMESSA**LEGGE DI ESTENSIONE ALLA RICERCA SULLA SALUTE DEL 1985****LEGGE PUBBLICA 99-158****20 NOVEMBRE 1985****«COMITATI DI REVISIONE DELL'ISTITUZIONE; LINEE GUIDA SULL'ETICA****«SEZIONE 491.**

(a) Il Ministro dovrà, per regolamento, richiedere che ogni ente che fa domanda, per un finanziamento, un contratto, o un accordo di cooperazione, in conformità a quanto disposto da questa legge per ogni progetto o programma che implica la conduzione della ricerca biomedica e comportamentale, inserisca all'interno ovvero allegghi alla sua domanda per tale finanziamento, contratto o accordo di cooperazione, garanzie soddisfacenti per il Ministro. [Tali garanzie dovranno assicurare il Ministro] che è stato istituito (in accordo con i regolamenti che il Ministro prescriverà) un Comitato (che sarà chiamato *Institutional Review Board, IRB*) (Comitato di Revisione dell'Istituzione) al fine di rivedere la ricerca biomedica e comportamentale, sui soggetti umani condotta o finanziata dall'ente di cui sopra allo scopo di proteggere i diritti dei soggetti umani di tale ricerca.

«(b)(1) Il Ministro dovrà elaborare all'interno del *Department of Health and Human Services* [Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani] un programma in conformità al quale vengano soddisfatte prontamente ed appropriatamente le richieste di chiarimenti e di guida rispetto agli argomenti etici sollevati connessi con la ricerca biomedica e comportamentale.

«(2) Il Ministro dovrà elaborare un procedimento per una pronta ed appropriata replica all'informativa fornita al Direttore dei *NIH* rispetto all'incidenza delle violazioni dei diritti dei soggetti umani della ricerca per la quale i fondi siano stati resi disponibili in conformità a quanto disposto da questa legge. Il procedimento dovrà includere le procedure per il ricevimento delle relazioni di tale informativa da parte di chi riceve i finanziamenti in conformità a quanto disposto da questa legge e per intraprendere azioni appropriate nel rispetto di tali violazioni.

«RICERCHE SUL FETO**« SEZIONE 498.**

(a) Il Ministro ha facoltà di non condurre o finanziare nessuna ricerca o sperimentazione, negli Stati Uniti o in qualsiasi altro paese, su un feto umano non vitale vivente *ex utero* o un feto umano vivente *ex utero* per il quale la vitalità non è stata accertata, a meno che la ricerca o sperimentazione:

«(1) possa aumentare il benessere o rispondere alle necessità di salute del feto o aumentare le probabilità della sua sopravvivenza alla vitalità; o

«(2) non costituirà nessun rischio aggiuntivo di sofferenza, danno o morte al feto e lo scopo della ricerca o sperimentazione sia lo sviluppo di importanti conoscenze mediche che non possono essere ottenute altrimenti.

«(b) Nell'osservanza dei regolamenti per la protezione dei soggetti umani della ricerca che:

«(1) si applicano a ricerche condotte o finanziate dal Ministro;

»(2) coinvolgono feti umani viventi *in utero*; e

«(3) sono pubblicati nella Sezione 46.208 della Parte 46 del Titolo 45 del *Code of Federal Regulation* [Codice delle Leggi Federali];

o per ogni [modifica] successiva a tali regolamenti, il Ministro dovrà richiedere che lo standard di rischio (come pubblicato nella Sezione 46.102(g) di tale Parte 46 o ogni regolamento successivo) sia lo stesso per i feti che si intenda abortire e i feti che si intenda portare a termine.

**IL CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
TITOLO 45 CFR PARTE 46
AGGIUNGE QUESTI EMENDAMENTI
ALLA LEGGE DEL SERVIZIO SANITARIO PUBBLICO.**

CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI

CONTENUTO

Sottoparte A - Politica di base dell'*HHS* per la protezione dei soggetti umani della ricerca.

Sezioni:

- 46.101 A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?
- 46.102 Definizioni
- 46.103 *Assurances* [Garanzie]
- 46.104 Sezione riservata
- 46.105 Sezione riservata
- 46.106 Sezione riservata
- 46.107 Composizione dell'*IRB* (*Institutional Review Board*) [Comitato di Revisione dell'Istituzione]
- 46.108 Funzioni e compiti dell'*IRB*
- 46.109 Revisione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.110 Procedure di revisione celeri per certi tipi di ricerche che comportano solo un rischio minimo e per cambiamenti minimi nella ricerca approvata
- 46.111 Criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.112 Revisione da parte dell'Istituzione
- 46.113 Sospensione o termine dell'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.114 Ricerche in cooperazione
- 46.115 RegISTRAZIONI dell'*IRB*
- 46.116 Requisiti generali per il consenso informato
- 46.117 Documentazione del consenso informato
- 46.118 Domande e proposte che mancano di piani definiti per il coinvolgimento di soggetti umani
- 46.119 Ricerche intraprese senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani
- 46.120 Valutazione e disposizione di domande e proposte
- 46.121 Richiesta di ritardo di 30 giorni per ricerche su Nuovi Farmaci Sperimentali o invenzioni
- 46.122 Uso dei finanziamenti federali
- 46.123 Termine precoce dei fondi di ricerca; valutazione delle domande e proposte successive
- 46.124 Condizioni

Sottoparte B - Protezioni ulteriori pertinenti alla ricerca, sviluppo e attività relative che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza e [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*

Sezioni:

46.201 Applicabilità

46.202 Scopo

46.203 Definizioni

46.204 *Ethical Advisory Boards (EAB)* [Commissioni Etiche Consultive]

46.205 Doveri ulteriori degli *Institutional Review Boards* [Comitati di Revisione dell'Istituzione] in relazione alle attività che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza o [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*

46.206 Limitazioni generali

46.207 Attività dirette verso donne in stato di gravidanza quali soggetti

46.208 Attività dirette verso feti *in utero* quali soggetti

46.209 Attività dirette verso feti *ex-utero*, compresi feti non vitali, quali soggetti

46.210 Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale o la placenta

46.211 Modificazioni o deroghe da requisiti specifici

Sottoparte C - Ulteriori protezioni pertinenti alle ricerche biomediche e comportamentali che coinvolgono dei detenuti quali soggetti [di studio]

Sezioni:

46.301 Applicabilità

46.302 Scopo

46.303 Definizioni

46.304 Composizione dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti i detenuti

46.305 Compiti ulteriori dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti i detenuti

46.306 Attività che coinvolgono i detenuti che sono permesse

Sottoparte D - Ulteriori protezioni per i bambini coinvolti nella ricerca quali soggetti

Sezioni:

46.401 A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?

46.402 Definizioni

46.403 Compiti dell'*IRB*

46.404 Ricerche che non comportano rischi più grandi di un rischio minimo

46.405 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo ma che presentano la prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti

46.406 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo e nessuna prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti, ma che verosimilmente producono una conoscenza generalizzabile circa il disturbo o la condizione del soggetto

46.407 Ricerche non altrimenti approvabili che presentano una opportunità per comprendere, prevenire, o alleviare un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini

46.408 Requisiti per il permesso dei genitori o dei tutori e per il consenso da parte dei bambini

46.409 Tutele

Autorità [competente]: 5U.S.C. 301; sec.474(a),88 Stat. 352 (42 U.S.C. 289/-3(a)).

CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 - PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI

SOTTOPARTE A - POLITICA DI BASE DEL DHHS PER LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI DELLA RICERCA

Fonte: 46 FR 8386, 26 Gennaio 1981; 48 FR 9269, 4 Marzo 1983.

§ 46.101. A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?

(a) Eccezion fatta per quanto descritto nel Paragrafo (b) di questa Sezione, questa Sottoparte si applica ogni ricerca che coinvolga i soggetti umani condotta da parte del *Department of Health and Human Services* o da esso finanziata, in tutto o in parte da un fondo, contratto o accordo di cooperazione o borsa di studio del Dipartimento.

(1) In quest'ambito sono ricomprese ricerche condotte da impiegati del Dipartimento fatta eccezione per ogni capo di Unità Operativa Principale che può adottare modifiche procedurali non sostanziali tali che possano essere appropriate da un punto di vista amministrativo.

(2) Tale ambito inoltre comprende ricerche condotte o finanziate dal *Department of Health and Human Services* fuori dagli Stati Uniti, ma in appropriate circostanze, per ricerche di questo tipo, il Ministro può, in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (e) di questa Sezione, derogare dalla applicabilità di questi regolamenti.

(b) Attività di ricerca nelle quali il solo coinvolgimento dei soggetti umani sarà in una o più delle seguenti categorie sono esenti da questi regolamenti a meno che la ricerca non sia già coperta dalle altre Sottosezioni di questa Sezione:

(1) ricerche condotte in ambienti educativi stabiliti o comunemente accettati, relative a pratiche educative normali, quali: (i) ricerche su strategie educative istruttive speciali o (ii) ricerche sull'efficacia di o il paragone tra tecniche istruttive, *curricula*, o metodi di conduzione di classi scolastiche;

(2) ricerche che coinvolgono l'uso di test relativi all'educazione (cognitivi, diagnostici, attitudinali, di raggiungimento) se l'informazione presa da queste fonti è registrata in una maniera tale che i soggetti non possono essere identificati direttamente o attraverso [elementi] di identificazione legati al soggetto;

(3) ricerche che implicano indagini o procedure di intervista, tranne laddove esistano le seguenti condizioni: (i) le risposte sono registrate in una maniera tale che i soggetti umani possano essere identificati, direttamente o attraverso [elementi] di identificazione legati al soggetto, (ii) le risposte del soggetto, se esse diventano conosciute al di fuori della ricerca, potrebbero ragionevolmente porre il soggetto a rischio di responsabilità penale o civile o essere di danno per le condizioni finanziarie o impiegabilità del soggetto, e (iii) la ricerca tratta con aspetti sensibili del comportamento proprio del soggetto, come condotte illegali,

uso di farmaci, comportamento sessuale, o uso di alcool. Tutte le ricerche che implicano indagini o procedure di interviste sono esenti [da questi regolamenti] senza eccezione; quando i rispondenti sono eletti o scelti quali pubblici ufficiali o candidati per uffici pubblici;

(4) ricerche che implicano l'osservazione (compresa l'osservazione da parte dei partecipanti) del comportamento pubblico, eccetto dove esistano tutte le seguenti condizioni: (i) le osservazioni sono registrate in maniera tale che i soggetti umani possono essere identificati, direttamente o attraverso identificatori legati al soggetto, (ii) le osservazioni sull'individuo registrate, se esse diventano conosciute al di fuori della ricerca, potrebbero ragionevolmente porre il soggetto a rischio di responsabilità penale e o civile o essere di danno al livello finanziario o di impiegabilità e (iii) la ricerca tratta come aspetti sensibili del comportamento proprio del soggetto quali condotte illegali, uso di farmaci, comportamento sessuale, o uso di alcool;

(5) ricerche che implicano la raccolta o lo studio di dati esistenti, documenti registrazioni, campioni patologici o campioni diagnostici, se queste fonti sono pubblicamente disponibili o se l'informazione è raccolta dal ricercatore in una maniera tale che il soggetto non può essere identificato direttamente o attraverso identificatori legati al soggetto;

(6) a meno che specificamente non richiesto dallo statuto (e tranne e fino al limite specificato nel Paragrafo (i)), i progetti di ricerca e di dimostrazione che sono condotti dal o soggetti all'approvazione del *Department of Health and Human Services* e che sono designati a studiare, valutare o altrimenti esaminare: (i) programmi coperti dal *Social Security Act* (Atto di Sicurezza Sociale), o altro pubblico beneficio o programmi di servizio; (ii) procedure per ottenere benefici o servizi soggetti a questi programmi; (iii) possibili cambiamenti in o alternative a quei programmi o procedure; o (iv) possibili cambiamenti nei metodi o livelli di pagamenti per benefici o servizi coperti da quei programmi.

(c) Il Ministro ha autorità finale a determinare se una attività particolare è coperta da questi regolamenti.

(d) Il Ministro può richiedere che le attività di ricerca specifica o classi di attività di ricerca condotte o finanziate dal Dipartimento, ma non altrimenti soggette a questi regolamenti, rispondano ad alcuni o a tutti questi regolamenti.

(e) Il Ministro può anche derogare l'applicabilità di questi regolamenti ad attività di ricerche specifiche, altrimenti soggette a questi regolamenti. Avvisi di queste azioni saranno pubblicate nel *Federal Register* non appena esse vengano poste in essere.

(f) Nessun individuo può ricevere fondi dal Dipartimento per ricerche soggette a questi regolamenti a meno che l'individuo non sia affiliato ad o sponsorizzato da una Istituzione che si assuma la responsabilità della ricerca coperta da una Garanzia soddisfacente le richieste di questa Parte o l'individuo faccia altri accordi con il Dipartimento.

(g) Accordi con questi regolamenti in nessun modo renderanno inapplicabile leggi o regolamenti di pertinenza federale o di Stato o locale.

(h) Ogni Sottosezione di questi regolamenti contiene una Sezione separata che descrive

a quale Sottoparte si applica. La ricerca che è coperta da più di una Sottosezione dovrà accordarsi con ogni Sottoparte di applicazione.

(i) Se, in una successiva revisione delle attività di ricerca proposte che sono esenti da questi regolamenti, in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (b)(6), il Ministro determini che una ricerca o progetto dimostrativo rappresenta un pericolo per il benessere fisico, mentale o emotivo di un partecipante o di un soggetto di una ricerca o di un progetto dimostrativo, allora i fondi Federali non possono essere spesi per tale progetto senza il consenso informato per iscritto di ogni partecipante o soggetto.

§ 46.102. Definizioni

(a) Ministro significa il Ministro del *[Department of] Health and Human Services* e ogni altro funzionario o impiegato del *Department of Health and Human Services* al quale sia stata delegata autorità.

(b) «Dipartimento» o «HHS» significa il *Department of Health and Human Services* [Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani].

(c) «Istituzione» significa ogni ente pubblico o privato o Agenzia (compresi gli enti federali, di Stato, o altri)

(d) «Rappresentanti legalmente autorizzati» significano persone fisiche, persone giuridiche o ogni altro rappresentante autorizzato da legge in vigore per consentire da parte di un soggetto determinato la partecipazione del soggetto stesso alle procedure intraprese per la ricerca.

(e) «Ricerca» significa ogni investigazione sistematica designata a sviluppare o contribuire a conoscenze generalizzabili. Attività che rispondono a questa definizione costituiscono «ricerca» per scopi di questi regolamenti, se o no essi sono sostenuti o finanziati sotto un programma che è considerato ricerca per altri scopi. Per esempio, qualche programma di «dimostrazione» e «servizio» possono includere attività di ricerca.

(f) «Soggetto Umano» ogni individuo vivente sul quale ogni ricercatore che conduca una ricerca ottiene (1) dati attraverso interventi o interazioni con l'individuo oppure (2) ottiene dati privati identificabili. «Interventi» comprende sia procedure fisiche attraverso le quali vengono ottenuti i dati (per esempio puntura venosa) e manipolazioni del soggetto che sono attuate per scopi di ricerca. «Interazioni» comprende comunicazioni o contatto interpersonale tra il ricercatore o il soggetto. «Informazioni private» comprendono informazioni sul comportamento che si verifica in un contesto nel quale un individuo può ragionevolmente attendersi che nessuna osservazione o registrazione stia verificandosi, e informazioni che siano state fornite per scopi specifici da un individuo e che l'individuo può ragionevolmente attendersi che non siano rese pubbliche (per esempio una registrazione medica). Una informazione privata deve essere singolarmente identificabile (cioè l'identità del soggetto è o può essere facilmente accertata dal ricercatore o associata con l'informazione) allo scopo di ottenere l'informazione per effettuare la ricerca che coinvolge i soggetti umani.

(g) «Rischio minimo» significa che i rischi minimi di danno morale o fisico nella ricerca proposta non siano più grandi di quelli incontrati nella vita quotidiana o nel sottoporsi ad esami o saggi fisici o psicologici.

(h) «Certificazioni» significano le notifiche ufficiali da parte dell'Istituzione al Dipartimento in accordo con i requisiti di questa Parte che un progetto di ricerca o attività che coinvolge i soggetti umani sia stata revisionata e approvata dall'*Institutional Review Board (IRB)* [Comitato di Revisione dell'Istituzione] in accordo con la Garanzia approvata nell'archivio all'*HHS*. (E' richiesta certificazione quando la richiesta è finanziata dal Dipartimento e non è esente altrimenti in accordo con il § 46.101 (b)).

§ 46.103. *Assurances* [Garanzie].

[*Assurance* = «Garanzia»: documento nel quale ogni Istituzione coinvolta nella ricerca si impegna formalmente al rispetto di certi parametri dati fissati *ex-lege* ed il cui mancato rispetto fa scattare delle sanzioni. n.d.t.].

(a) Ogni Istituzione coinvolta nella ricerca sottoposta a questi regolamenti, dovrà fornire una Garanzia scritta il Ministro che la ricerca stessa risponderà al requisiti espressi in questo regolamento.

(b) Il Dipartimento condurrà o finanzia la ricerca coperta da questi regolamenti solo se l'Istituzione ha una Garanzia approvata come richiesto in questa Sezione e solo se l'Istituzione può certificare al Ministro [nella Garanzia] che la ricerca è stata esaminata e approvata da un *IRB* costituito allo scopo e che sarà sottoposta a revisioni periodiche da parte dell'*IRB*.

Questa Garanzia deve contenere almeno:

(1) una dichiarazione sui principi che governano l'Istituzione nello scarico delle responsabilità per proteggere i diritti e il benessere dei soggetti umani della ricerca condotta nella o *sponsorizzata* dalla Istituzione, senza riguardo alla fonte del finanziamento. Questa può includere un codice esistente appropriato, dichiarazione o affermazione di principi etici o una frase formulata dalla Istituzione stessa. Questa richiesta non esercita il diritto alla fornitura di questi regolamenti applicabili alla ricerca finanziata dal Dipartimento e non è applicabile a nessuna ricerca in nessuna categoria di esempio elencata nel § 46.101;

(2) designazione di uno o più *IRB* creati in accordo con i requisiti specifici di questa Sottoparte e per la quale le previsioni sono fatte per incontrare spazio e organico sufficiente a sostenere la revisione dell'*IRB* e incarichi di mantenimento delle registrazioni;

(3) una lista dei membri identificati da nome; qualifiche ottenute; capacità di rappresentanza; indicazioni di esperienza, quali certificazioni di ufficio, autorizzazioni ecc. sufficienti a descrivere ad ogni capo di Organizzazione contributi anticipati alle deliberazioni dell'*IRB*; e ogni altro impiego o altre relazioni tra i membri e l'Istituzione; per esempio: impiegati a tempo pieno, impiegati a tempo parziale, gruppo o Comitato di membri di governo, produttori, consulenti pagati o non pagati. Cambiamento nei membri dell'*IRB* dovranno essere riportati al Ministro. (NOTA 1)

(4) procedure scritte che l'*IRB* seguirà:

(i) per condurre le proprie ricerche iniziali e per riportare le sue scoperte e azioni al ricercatore e per condurre le sue revisioni iniziali e continue

della ricerca e per riportare le sue scoperte e le azioni al ricercatore e all'Istituzione;

(ii) per determinare quali progetti richiedano una revisione pluriennale e quali progetti necessitino verifiche da altre fonti diverse dai ricercatori che nessun cambiamento materiale si sia verificato prima della revisione dell'*IRB*;

(iii) per assicurare una pronta relazione all'*IRB* di cambiamenti proposti nella ricerca approvata e per assicurare che cambiamenti nella ricerca approvata, durante il periodo per il quale l'approvazione dell'*IRB* sia stata data, possono non essere iniziati senza la revisione e l'approvazione dell'*IRB* eccenzion fatta dove sia necessario eliminare immediato apparente pericolo per il soggetto;

(iv) per assicurare un pronto riferire all'*IRB* e al Ministro (NOTA 1), dei problemi imprevisti relativi ai rischi per soggetti o altri.

(c) La Garanzia dovrà essere eseguita da una persona fisica autorizzata ad agire per l'Istituzione o ad assumere da parte dell'Istituzione gli obblighi derivanti da questi regolamenti e che potranno essere resi in forma e maniera tale così come il Ministro dispone.

(d) Il Ministro valuterà tutte le Garanzie sottoposte in accordo con questi regolamenti attraverso quei funzionari e impiegati del Dipartimento e quegli esperti o consulenti assunti per questo proposito come il Ministro determina siano appropriati. La valutazione del Ministro, terrà in considerazione l'adeguatezza dell'*IRB* proposto alla luce dello scopo previsto delle attività di ricerca dell'Istituzione e i tipi di popolazione di soggetti che probabilmente saranno coinvolti, l'appropriatezza delle proposte iniziali e le procedure di revisione continua in vista dei rischi probabili, e l'ampiezza e la complessità delle Istituzioni.

(e) Sulla base di queste valutazioni il Ministro può approvare o respingere la Garanzia o negoziare per svilupparne una approvabile. Il Ministro può anche limitare il periodo durante il quale ogni particolare Garanzia approvata o classi di Garanzie approvate, possono rimanere efficaci o altre condizioni o approvazioni ristrette.

(f) Entro 60 giorni dalla data di sottomissione all'*HHS* di una domanda o proposta, una Istituzione con una Garanzia approvata che copra la ricerca proposta dovrà certificare che l'approvazione o la proposta sia stata rivista o approvata da parte dell'*IRB*. Altre Istituzioni dovranno certificare che l'applicazione o la proposta siano state approvate dall'*IRB* entro 30 giorni dal ricevimento di una richiesta di tale certificazione da parte del Dipartimento. Se una certificazione non è sottomessa entro questi limiti la domanda o proposta possono essere ritornati all'Istituzione.

§ 46.104. [Sezione Riservata]

§ 46.105. [Sezione Riservata]

§ 46.106. [Sezione Riservata]

§ 46.107. Composizione dell'IRB (Institutional Review Board) [Comitato di Revisione dell'Istituzione]

(a) Ogni *IRB* dovrà essere composto da almeno 5 membri, con varie competenze al fine di promuovere una revisione completa ed adeguata delle attività di ricerca comunemente condotte dalla Istituzione.

L'*IRB* dovrà essere sufficientemente qualificato attraverso l'esperienza e le capacità dei suoi membri e la diversità del substrato culturale dei suoi membri, comprese le considerazioni sui retroterra etnici e culturali dei suoi membri e la sensibilità ad argomenti quali attività di comunità, per promuovere considerazione per la sua consulenza e opinione nel rispetto dei diritti e del benessere dei soggetti umani. Inoltre al possedere le necessarie competenze professionali per revisionare specifiche attività di ricerca, l'*IRB* dovrà accertare l'accettabilità della ricerca proposta nei termini di incarichi e regolamenti istituzionali, legge applicabile e modelli di deontologia e pratica professionale. L'*IRB* dovrà dunque comprendere persone che hanno conoscenze in queste aree. Se un *IRB* revisiona regolarmente ricerche che coinvolgono categorie di soggetti vulnerabili, compresi ma non limitati ai soggetti coperti da altre Sottoparti di questa Sezione, l'*IRB* includerà uno o più individui che sono principalmente in correlazione con il benessere di questi soggetti.

(b) Nessun *IRB* può essere costituito interamente da uomini o interamente da donne o interamente da membri di una [sola] professione.

(c) Ogni *IRB* dovrà includere almeno un membro il cui principale interesse sia in aree non scientifiche: avvocati, esperti di etica, rappresentanti del clero;

(d) Ogni *IRB* dovrà includere almeno un membro che non sia affiliato con l'Istituzione e che non sia parente diretto o familiare di una persona che fa parte della Istituzione.

(e) Nessun *IRB* può avere un membro partecipante alla revisione iniziale o successiva di alcun progetto nel quale il membro abbia conflitti di interesse, tranne che fornire informazioni richieste dall'*IRB*.

(f) Un *IRB* può a sua discrezione invitare le persone fisiche con competenze in aree speciali per assister[lo] nella revisione di materie complesse che richiedono esperienza oltre o in aggiunta a quelle disponibili nell'*IRB*. Questi individui hanno facoltà di non votare con l'*IRB*.

§ 46.108. Funzioni e compiti dell'IRB

Allo scopo di rispondere ai requisiti di questi regolamenti ogni *IRB* dovrà:

(a) seguire procedure scritte come richiesto nel § 46.103(b)(4),

(b) tranne quando viene usata una procedura di revisione veloce (vedi § 46.110), effettuare la revisione della ricerca proposta ad incontri convenuti ai quali una maggioranza dei membri dell'*IRB* sono presenti, compreso almeno un membro i cui fondamentali interessi sono in aree non scientifiche. Allo scopo della approvazione della ricerca, questa dovrebbe ricevere l'approvazione di una maggioranza di quei membri presenti all'incontro.

(c) essere responsabile per riferire alle appropriate Istituzioni ufficiali e al Ministro (NOTA 1) ogni inottemperanza grave o continua dei ricercatori con le richieste e le determinazioni dell'*IRB*.

§ 46.109. Revisione della ricerca da parte dell'IRB

(a) Un *IRB* dovrà revisionare ed avere autorità ad approvare, richiedere modifiche all'interno (per una approvazione sicura), oppure disapprovare tutte le attività di ricerca soggette a queste regolamenti.

(b) Ogni *IRB* dovrà richiedere che l'informazione data ai soggetti come parte del consenso informato sia in accordo con il §46.116. L'*IRB* può richiedere che l'informazione, in aggiunta a quella specificamente menzionata nel §46.116, sia data ai soggetti quando nel giudizio dell'*IRB* l'informazione darebbe un contributo significativo alla protezione dei diritti e benessere dei soggetti.

(c) Ogni *IRB* dovrà richiedere documentazione del consenso informato o può derogare dal richiedere documentazione in accordo con il § 46.117.

(d) Un *IRB* dovrà notificare per iscritto ai ricercatori e all'Istituzione la sua decisione riguardo la approvazione o disapprovazione della attività di ricerca proposta o delle modifiche richieste per assicurare l'approvazione dell'attività di ricerca da parte dell'*IRB*. Se l'*IRB* decide di disapprovare l'attività di ricerca, esso dovrà comprendere nella sua notificazione scritta una motivazione delle ragioni della sua decisione e dare ai ricercatori una opportunità di rispondere oralmente o per iscritto.

§ 46.110. Procedure di revisione celeri per certi tipi di ricerche che comportano solo un rischio minimo e per cambiamenti minimi nella ricerca approvata.

(a) Il Ministro ha creato e pubblicato nel *Federal Register*, un elenco di categorie di ricerca che può essere revisionato dall'*IRB* attraverso una procedura di revisione celere. L'elenco verrà sottoposto a revisione, come necessario, attraverso periodiche ripubblicazioni nel *Federal Register*.

(b) Un *IRB* può rivedere alcune o tutte le ricerche che appaiono nella lista attraverso una procedura di revisione veloce, se la ricerca implica solo un minimo rischio. L'*IRB* può anche usare una procedura di revisione veloce per rivedere cambiamenti minimi nelle ricerche precedentemente approvate durante il periodo per il quale l'approvazione è autorizzata. In conformità a quanto disposto da una procedura di revisione rapida, la revisione può essere effettuata dal presidente dell'*IRB* o da uno o più revisori con esperienza designati dal presidente tra i membri dell'*IRB*. Nel revisionare la ricerca i revisori possono esercitare tutta l'autorità dell'*IRB* ma i revisori non possono disapprovare la ricerca. Una attività di ricerca può non ricevere l'approvazione solo dopo la revisione in accordo con procedure non veloci enunciate nel § 46.108 (b).

(c) Ogni *IRB* che usa una procedura di revisione veloce dovrà adottare un metodo per tenere aggiornati tutti i membri delle proposte di ricerca che sono state approvate in conformità a quanto disposto dalla procedura.

(d) Il Ministro può restringere, sospendere o terminare l'uso [da parte] dell'Istituzione o dell'*IRB* della procedura di revisione veloce quando necessario a proteggere i diritti o il benessere dei soggetti.

§ 46.111. Criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'IRB.

(a) Al fine di approvare la ricerca fissata da questi regolamenti l'IRB dovrà determinare che tutte i requisiti seguenti siano soddisfatte:

- (1) i rischi per il soggetto sono ridotti al minimo:
 - (i) mediante l'utilizzo di procedure che siano conformi con disegni di sondaggio della ricerca e che non necessariamente esponano i soggetti a rischio, e
 - (ii) ogni qualvolta appropriato, usando procedure già attuate sui soggetti per scopi terapeutici o diagnostici;
- (2) i rischi per i soggetti sono ragionevoli in relazione ai benefici anticipati, se ne esistono, per quei soggetti e per l'importanza delle conoscenze che ci si può ragionevolmente attendere per giungere ad un risultato. Valutando i rischi e i benefici l'IRB dovrebbe considerare solo quei rischi e benefici che possono derivare dalla ricerca (distinguendo dai rischi e dai benefici della terapia che quei soggetti riceverebbero anche non partecipando alla ricerca). L'IRB non dovrebbe considerare i possibili effetti a lungo raggio derivanti dall'applicare le conoscenze ottenute nella ricerca (per esempio, i possibili effetti della ricerca sulla politica pubblica) come [compresi] tra quei rischi della ricerca che ricadono entro la portata della sua responsabilità;
- (3) la selezione dei soggetti deve essere equivalente. Nell'effettuare questa valutazione l'IRB dovrà tenere in considerazione gli scopi della ricerca e gli ambienti nei quali la ricerca verrà condotta;
- (4) il consenso informato dovrà essere richiesto ad ogni soggetto eventuale o ai rappresentanti legalmente autorizzati, in accordo con e fino al grado richiesto dal § 46.116;
- (5) il consenso informato dovrà essere adeguatamente documentato, in accordo con, e fino al grado richiesto dal § 46.117;
- (6) laddove appropriato, il piano della ricerca deve fare adeguate previsioni per registrare i dati raccolti per assicurare la sicurezza dei soggetti;
- (7) laddove appropriato vi sono previsioni adeguate per proteggere la riservatezza dei soggetti e per mantenere la confidenzialità dei dati.

(b) Quando alcuni o tutti i soggetti è probabile che siano vulnerabili alla coercizione o indebita coartazione della volontà, quali soggetti con menomazioni fisiche o mentali o persone che sono economicamente od educativamente svantaggiati, devono essere incluse nello studio particolari misure di salvaguardia per proteggere i diritti e il benessere di questi soggetti.

§ 46.112 Revisione da parte dell'Istituzione

Le ricerche soggette a questi regolamenti che sono state approvate da un IRB possono essere soggette ad ulteriori appropriate revisioni e approvazioni o disapprovazioni da parte di funzionari dell'Istituzione. Comunque quei funzionari preposti possono non approvare la ricerca se essa non è stata approvata da un IRB.

§ 46.113 Sospensione o termine dell'approvazione della ricerca da parte dell'IRB

Un *IRB* dovrà avere autorità a sospendere o terminare l'approvazione della ricerca che non viene condotta in accordo con le richieste dell'*IRB* o che sia stata associata con un grave inatteso danno [al suo interno] per il soggetto. Ogni sospensione o termine dell'approvazione dovrà contenere una spiegazione dei motivi dell'azione dell'*IRB* e dovrà essere riferita tempestivamente al ricercatore, ai funzionari competenti dell'Istituzione, e al Ministro (NOTA 1).

§ 46.114 Ricerche in cooperazione

Progetti di ricerca in cooperazione sono quei progetti, normalmente finanziati attraverso sovvenzioni, contratti o disposizioni simili, che coinvolgono Istituzioni in aggiunta al beneficiario del lascito o al contraente principale (come per es. il contraente con il beneficiario del lascito o a un subcontraente con il principale contraente). In tali casi, il beneficiario o il principale contraente sono responsabili di fronte al *Department* per la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti umani. Inoltre, quando Istituzioni cooperanti conducono una parte o tutta una ricerca che coinvolge alcuni o tutti questi soggetti, ogni Istituzione cooperante dovrà ottemperare a questi regolamenti come se ricevesse fondi per la sua partecipazione al progetto direttamente dal Dipartimento, tranne quando nell'ottemperare a questi regolamenti le Istituzioni possono usare una revisione congiunta, possono basarsi sulla revisione di un altro qualificato *IRB*, o [basarsi] su simili procedimenti mirati ad evitare la duplicazione degli sforzi.

§ 46.115 RegISTRAZIONI dell'IRB

(a) Una Istituzione, o laddove più adatto un *IRB*, dovrà preparare e mantenere adeguata documentazione delle attività dell' *IRB*, comprese le seguenti:

- (1) copie di tutte le proposte di ricerca revisionate, valutazioni scientifiche, se ne sono, che accompagnano le proposte, i campioni di documenti di consenso approvato, i rapporti degli avanzamenti sottoposti dai ricercatori e i rapporti dei danni ai soggetti;
- (2) copia di tutti i verbali delle riunioni dell'*IRB* che dovranno essere sufficientemente dettagliate a dimostrare la frequentazione degli incontri; le azioni intraprese dall'*IRB*; il voto su queste azioni compresi il numero di membri votanti pro, contro e astenuti; le motivazioni per richiedere cambiamenti nella ricerca o per disapprovare [la ricerca stessa]; e un riassunto scritto della discussione di argomenti controversi e la loro risoluzione;
- (3) registrazioni delle attività continue di revisione;
- (4) copia di tutta la corrispondenza tra l'*IRB* e i ricercatori;
- (5) una lista dei membri dell'*IRB* come richiesto dal § 46.103(b)(3);
- (6) procedure scritte per l'*IRB* come richiesto dal § 46.103(b)(4);
- (7) affermazioni di nuove scoperte significative fornite ai soggetti, come richiesto dal § 46.116(b)(5).

(b) Le registrazioni richieste da questo regolamento dovrebbero essere conservate per almeno 3 anni dopo il completamento della ricerca, e le registrazioni dovrebbero essere accessibili per una ispezione e la copia da parte di rappresentanti (ispettori) autorizzati

del Dipartimento a tempi ragionevoli e in maniera ragionevole.

§ 46.116. Requisiti generali del consenso informato.

Eccezion fatta per quanto richiesto altrove o in questa Sottoparte, nessun ricercatore può coinvolgere un soggetto umano quale soggetto in una ricerca coperta da questo regolamento a meno che il ricercatore non abbia ottenuto un consenso informato legalmente valido da parte del soggetto oppure da parte dei rappresentanti legalmente autorizzati del soggetto.

Un ricercatore dovrà ottenere tale consenso solo in circostanze tali, che il soggetto eventuale o il suo rappresentante abbiano sufficienti opportunità di considerare se partecipare o non e [in circostanze che] minimizzino la possibilità di coercizione o di indebita coartazione della volontà.

L'informazione, che è data al soggetto o al suo rappresentante, dovrà essere in linguaggio comprensibile per il soggetto o il suo rappresentante.

Nessun consenso informato né orale né scritto può includere un linguaggio giustificativo di discolpa attraverso il quale ogni soggetto o il suo rappresentante viene fatto rinunciare o sembra rinunciare a nessuno dei diritti legali del soggetto o libera/scarica il ricercatore, lo *sponsor*, l'istituto o il suo agente da responsabilità di negligenza.

(a) Elementi base del consenso informato

Eccezion fatta per quanto specificato nel Paragrafo (c) o (d) di questa Sezione, nell'ottenere il consenso informato dovranno essere fornite a tutti i soggetti le seguenti informazioni:

- (1) una dichiarazione che lo studio costituisce una ricerca, una spiegazione dello scopo della ricerca e la durata attesa della partecipazione del soggetto, una descrizione delle procedure da seguire, una identificazione di tutte le procedure che sono sperimentali;
- (2) una descrizione di ogni ragionevole rischio o inconveniente che può accadere al soggetto;
- (3) una descrizione di tutti i benefici per il soggetto o altri che possono ragionevolmente essere attesi dalla ricerca;
- (4) una divulgazione delle appropriate procedure terapie alternative, se ce ne sono, che possano essere vantaggiose per il soggetto;
- (5) una frase che descrive il grado, qualora vi sia, al quale la confidenzialità delle registrazioni identificanti il soggetto si atterrà;
- (6) per ricerche che comportano rischi più che minimi, una spiegazione se vi sia un compenso e una spiegazione se vi siano trattamenti medici nel caso si verificano danni e, in tal caso, in che cosa consistono o se possono essere ottenute altre informazioni;
- (7) una spiegazione di chi contattare per avere risposta a domande relative alla ricerca e ai diritti dei soggetti della ricerca, e chi contattare nel caso di danni correlati alla ricerca per i soggetti; e
- (8) una dichiarazione che la partecipazione è volontaria, che il rifiuto a

partecipare non implicherà nessuna penale o perdita di beneficio a cui il soggetto avrebbe diritto, e che il soggetto può interrompere la sua partecipazione in qualsiasi momento senza penale o perdita dei benefici a cui il soggetto è altrimenti indirizzato.

(b) Ulteriori elementi del consenso informato. Quando necessario, dovranno anche essere forniti ad ogni soggetto uno o più degli elementi seguenti di informazione:

- (1) una esposizione che il trattamento particolare o la procedura possono costituire rischi che sono normalmente imprevedibili per il soggetto;
- (2) circostanze anticipate nelle quali la partecipazione del soggetto può essere interrotta dal ricercatore senza riguardo al consenso del soggetto;
- (3) ogni costo ulteriore che può derivare al soggetto dalla sua partecipazione alla ricerca;
- (4) le conseguenze della decisione del soggetto di abbandonare la ricerca e le procedure per un tranquillo arrivare al termine della partecipazione del soggetto;
- (5) dovrà essere fornita al soggetto una dichiarazione che significative nuove scoperte si sono ottenute che possono essere correlate alla volontà del soggetto di continuare la sua partecipazione;
- (6) il numero approssimativo di soggetti che lo studio coinvolge.

(c) Un *IRB* può approvare una procedura di consenso che non include, o che altera, alcuni o tutti gli elementi del consenso informato enunciati sopra, o derogare dai requisiti per ottenere il consenso informato a condizione che l'*IRB* trovi e documenti che:

- (1) la ricerca o il progetto di dimostrazione deve essere condotto da o è soggetto all'approvazione di funzionari dello Stato o del Governo locale ed è designata a studiare, valutare o altrimenti esaminare: (i) programmi in conformità a quanto disposto dal *Social Security Act* (Atto di Sicurezza Sociale), o altri programmi di pubblico beneficio o servizio; (ii) procedure per ottenere benefici o servizi coperti da questi programmi; (iii) possibili cambiamenti in o alternative a quei programmi o procedure; o (iv) possibili cambiamenti nei metodi o livelli di pagamento per benefici o servizi coperti da questi programmi; e
- (2) la ricerca non potrebbe praticamente essere condotta senza la deroga o l'alterazione.

(d) Un *IRB* può approvare la procedura di consenso che non include, o che altera, alcuni o tutti gli elementi del consenso informato enunciati sopra o derogare alle richieste ad ottenere il consenso informato a condizione che l'*IRB* provi e documenti che:

- (1) la ricerca comporta solo un minimo rischio per il soggetto;
- (2) la deroga o l'alterazione non inficierà i diritti e il benessere dei soggetti;
- (3) la ricerca non potrebbe praticamente essere condotta senza la deroga o l'alterazione; e
- (4) quando opportuno, i soggetti verranno forniti delle informazioni pertinenti aggiuntive dopo la partecipazione.

(e) I requisiti del consenso informato [fissati] da questi regolamenti non devono essere intesi [come volti] a superare alcuna legge federale, di Stato o locale applicabile [in quell'ambito] che richieda un supplemento di informazioni che devono essere fornite

allo scopo di rendere il consenso informato legalmente efficace.

(f) Niente in questi regolamenti è inteso a limitare l'autorità di un medico a fornire cure mediche di emergenza, fino al limite che al medico è permesso di fare così in conformità da quanto disposto da adatte leggi federali, di Stato o locali.

§ 46.117 Documentazione del consenso informato.

(a) Eccezion fatta per quanto specificato nel Paragrafo (c) di questa Sezione, il consenso informato dovrà essere documentato dall'uso di un modulo di consenso scritto approvato dall'*IRB* e firmato o dal soggetto o dal rappresentante legalmente autorizzato del soggetto. Una copia dovrà essere data alla persona che firma il modulo.

(b) Eccezion fatta per quanto previsto nel Paragrafo (c) di questa Sezione, il modulo del consenso può essere uno dei seguenti:

(1) un documento scritto di consenso che comprenda gli elementi del consenso informato richiesti dal § 46.116. Questo modulo può essere letto dal soggetto o dal rappresentante legalmente autorizzato del soggetto, ma in ogni caso il ricercatore dovrà dare al soggetto o al rappresentante legale del soggetto l'adeguata opportunità di leggerlo prima che sia firmato; o

(2) una «forma breve» di documento di consenso scritto che afferma che gli elementi del consenso informato richiesto dal § 46.116 sono stati presentati oralmente al soggetto o al rappresentante legalmente autorizzato del soggetto. Quando viene usato questo metodo, vi dovrà essere una testimonianza alla presentazione orale. Inoltre, l'*IRB* dovrà approvare un riassunto scritto di cosa deve essere detto al soggetto o al suo rappresentante legale. Solo la forma breve stessa dovrà essere firmata dal soggetto o dal rappresentante. Comunque, la persona che dà testimonianza dovrà firmare sia la forma breve che una copia del riassunto, e la persona che realmente ottiene il consenso dovrà firmare una copia del riassunto. Una copia del riassunto dovrà essere data al soggetto o al suo rappresentante, in aggiunta alla copia della «forma breve».

(c) Un *IRB* può derogare dalla necessità per il ricercatore di ottenere un modulo di consenso firmato per alcuni o tutti i soggetti qualora egli trovi una delle due:

(1) che l'unica registrazione che lega il soggetto alla ricerca è il documento di consenso e il rischio principale sarebbe un danno potenziale risultante in una rottura di confidenzialità. Ad ogni soggetto sarà chiesto se egli voglia la documentazione che lo lega alla ricerca, e la scelta del soggetto sarà tassativa;

(2) che la ricerca presenta solo un minimo rischio di danno al soggetto e non implica nessuna procedura per la quale il consenso scritto è normalmente richiesto al di fuori del contesto della ricerca.

Nei casi nei quali si deroghi dalla necessità di documentazione, l'*IRB* può richiedere che il ricercatore fornisca i soggetti di una esposizione scritta che riguarda la ricerca.

§ 46.118 Domande e proposte che mancano di piani definiti per il coinvolgimento dei soggetti umani

Alcuni tipi di domande per sovvenzioni, accordi di cooperazione, o contratti vengono sottoposte al *Department* con la cognizione che i soggetti possono essere coinvolti

all'interno del periodo di finanziamento, anche se i piani definiti non dovrebbero essere normalmente specificati nella domanda o proposta. Queste [domande] includono attività quali sovvenzioni di tipo istituzionale (comprese «sovvenzioni di blocco») laddove la selezione dei progetti specifici è responsabilità dell'Istituzione; sovvenzioni all'addestramento per la ricerca laddove si debbano ancora scegliere le attività coinvolgenti i soggetti [umani]; e progetti nei quali il coinvolgimento di soggetti umani dipenderà dal completamento di strumenti, da precedenti studi sugli animali, o da purificazione di composti. Queste domande non necessitano di essere revisionate da un *IRB* prima che possa essere effettuato un riconoscimento. Comunque, tranne per ricerche descritte nel § 46.101(b), nessun soggetto umano può essere coinvolto in un progetto sostenuto da questi giudizi fino a che il progetto non sia stato revisionato ed approvato dall'*IRB*, come contemplato in questi regolamenti, e le certificazioni [non siano state] sottoposte al Dipartimento.

§ 46.119 Ricerche intraprese senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani.

Nel caso che la ricerca (condotta o finanziata dal Dipartimento) sia intrapresa senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani, ma venga, in seguito, proposto di usare soggetti umani nella ricerca, la ricerca dovrà prima essere riveduta e approvata da un *IRB*, come richiesto in questi regolamenti, una certificazione [deve essere] sottoposta al Dipartimento, e [deve essere] data approvazione finale ai cambiamenti proposti dal Dipartimento.

§ 46.120 Valutazione e disposizione di domande e proposte

(a) Il Ministro valuterà tutte le domande e proposte che coinvolgono i soggetti umani sottoposte al Dipartimento attraverso quei funzionari ed impiegati del Dipartimento e quegli esperti e consulenti che il Ministro ritiene essere appropriati. Questa valutazione terrà in considerazione i rischi per i soggetti, l'adeguatezza della protezione contro questi rischi, i benefici potenziali della ricerca proposta per i soggetti o altri, e l'importanza delle conoscenze che devono essere ottenute.

(b) Sulla base di questa valutazione, il Ministro può approvare o disapprovare le domande o proposte, o entrare in negoziazione per svilupparne una approvabile.

§ 46.121 Richiesta di ritardo di 30 giorni per ricerche su Nuovi Farmaci Sperimentali o invenzioni

Quando ad una Istituzione è richiesto di preparare o sottoporre una certificazione in seguito a una domanda o proposta sottostante a questi regolamenti, e la domanda o proposta implica un Nuovo Farmaco Sperimentale (entro il significato del 21 U.S.C. 355(i) o 357(d) o un progetto significativo di rischio (come definito nel 21 CFR 812.3(m)), l'Istituzione dovrà identificare il farmaco o invenzione nella certificazione. L'Istituzione dovrà inoltre certificare se è trascorso l'intervallo di 30 giorni richiesto per un nuovo farmaco sperimentale mediante 21 CFR 312.1(a) e per il progetto di rischio significativo dal 21 CFR 812.30, o se la *Food and Drug Administration* ha derogato da questa necessità. Se l'intervallo di 30 giorni è scaduto, l'Istituzione dovrà dichiarare se la *Food and Drug Administration* ha richiesto che il finanziatore continui a rifiutare o

restringere l'uso del farmaco o invenzione nei soggetti umani. Se l'intervallo di 30 giorni non è scaduto, e non è stata concessa una deroga, l'Istituzione dovrà trasmettere una dichiarazione al Dipartimento al momento della scadenza dell'intervallo di tempo. Il Dipartimento non considererà una certificazione accettabile fino a che l'Istituzione non abbia sottoposto una dichiarazione che l'intervallo di 30 giorni è trascorso, e *la Food and Drug Administration*, non abbia richiesto ciò per limitare l'uso del farmaco o invenzione, o che la *Food and Drug Administration* non abbia derogato dall'intervallo di 30 giorni.

§ 46.122 Uso dei finanziamenti federali

I finanziamenti federali amministrati dal Dipartimento non possono essere spesi per ricerche che coinvolgono i soggetti umani a meno che non siano stati soddisfatti questi regolamenti, comprese tutte le Sottosezioni di questi regolamenti.

§ 46.123 Termine precoce dei fondi di ricerca; valutazione delle domande e proposte successive.

(a) Qualora il Ministro ravvisi che una Istituzione ha materialmente mancato di ottemperare ai termini di questi regolamenti, può richiedere che il Dipartimento finanzi qualsiasi [altro] progetto che debba essere terminato o sospeso secondo le modalità previste dai requisiti di un programma applicabile.

(b) Nel prendere decisioni circa il finanziamento di domande o proposte soggette a questi regolamenti il Ministro può tenere in considerazione, in aggiunta a tutte gli altri requisiti di eleggibilità e criteri di programma, fattori quali se il richiedente è stato soggetto a termine o sospensione in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione e se il richiedente o la persona che dirigerebbe gli aspetti scientifici e tecnici ha nel giudizio del Ministro materialmente mancato di scaricare la responsabilità per la protezione dei diritti e benessere dei soggetti umani (siano o no impegnati i fondi del Dipartimento).

§ 46.124 Condizioni

Relativamente ad ogni progetto di ricerca o ogni classe di progetti di ricerca il Ministro può imporre condizioni ulteriori prima o al momento del finanziamento quando al giudizio del Ministro sono necessarie ulteriori condizioni per la protezione dei soggetti umani.

SOTTOPARTE B - PROTEZIONI ULTERIORI PERTINENTI ALLA RICERCA, SVILUPPO E ATTIVITÀ RELATIVE CHE COINVOLGONO I FETI, LE DONNE IN STATO DI GRAVIDANZA E [CHE IMPLICANO] FERTILIZZAZIONE UMANA *IN VITRO*

Fonte: 40 FR 33528, 8 Agosto 1975; 43 FR 1758, 11 Gennaio 1978; 43 FR 51559, 3 Novembre 1978.

§ 46.201 Applicabilità

(a) I regolamenti in questa Sottoparte sono applicabili a tutte le autorizzazioni e i contratti del *Department of Health, Education and Welfare* [Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere] che sostengono ricerca, sviluppo, e attività correlate che interessano: (1) il feto, (2) donne in stato di gravidanza e (3) la fertilizzazione umana *in vitro*.

(b) Niente in questa Sottoparte dovrà essere interpretato nel senso che la rispondenza con le procedure qui elencate in nessun modo renderanno inapplicabili le vigenti leggi di Stato o locali che si fondano su attività coperte da questa Sottoparte.

(c) I requisiti di questa Sottoparte sono in aggiunta a quelli disposti dalle altri Sottoparti di questa Parte.

§ 46.202. Scopo.

E' scopo di questa Sottoparte fornire ulteriori salvaguardie nella revisione delle attività alle quali questa Sottoparte è applicabile per assicurare che essa risponda ai modelli etici appropriati e si riferisca alle importanti necessità della società.

§ 46.203 Definizioni.

Secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Ministro» significa il Ministro del [*Department of Health, Education and Welfare*] ed ogni altro funzionario o impiegato del [*Department of Health, Education and Welfare*] al quale è stata delegata autorità.

(b) «Gravidanza» comprende il periodo di tempo dalla conferma dell'impianto (mediante qualsiasi segno presuntivo di gravidanza, quali mancanza di mestruazioni, o mediante un test di gravidanza accettabile da un punto di vista medico), fino all'espulsione o all'estrazione del feto.

(c) «Feto» significa il prodotto del concepimento dal tempo di impianto (come evidenziato da qualsiasi segno presuntivo di gravidanza, quali mancanza di mestruazioni, o un test di gravidanza accettabile da un punto di vista medico) fino a che è effettuata la determinazione, seguendo l'espulsione o l'estrazione del feto, che è vitale.

(d) «Vitale» riferito al feto significa essere capace dopo un parto spontaneo o indotto, sopravvivere (con l'ausilio di una terapia medica disponibile) fino al punto da mantenere in maniera indipendente il battito cardiaco e la respirazione. Il Ministro può, di tanto in tanto, prendere in considerazione i progressi medici, pubblicare nel *Federal Register* linee-guida per determinare se un feto è vitale per gli scopi di questa Sottoparte. Se un feto è vitale dopo il parto, è un bambino prematuro.

- (e) «Feto non vitale» significa un feto *ex utero* che sebbene vivente, è non vitale.
- (f) «Feto morto» significa un feto *ex utero* che non mostra nè battito cardiaco, nè attività respiratoria spontanea, nè movimenti spontanei della muscolatura volontaria, nè pulsazioni del cordone ombelicale (se è ancora attaccato).
- (g) «Fertilizzazione *in vitro*» significa ogni fertilizzazione di ovocita umano che si verifica fuori del corpo di una donna, o attraverso la mescolanza del liquido seminale di un donatore umano e di un ovocita o mediante altri mezzi.

§ 46.204. Ethical Advisory Boards (EAB) [Commissioni Etiche Consultive].

(a) Dal Ministro dovranno essere stabilite una o più Commissioni Consultive Etiche. Membri di questa(e) Commissione(i) dovranno essere selezionati affinché la(e) Commissione(i) sia(no) competente(i) a trattare con argomenti medici, legali, sociali, etici e correlati e possano comprendere per esempio, ricercatori scientifici, medici, psicologi, sociologi, educatori, avvocati e studiosi di etica come pure membri della popolazione in generale. Nessun membro della Commissione può essere un regolare impiegato a tempo pieno del *Department of Health, Education and Welfare*.

(b) A richiesta del Ministro, la Commissione Consultiva Etica dovrà produrre un parere consistente con le politiche e i requisiti di questa Parte come argomenti etici, che implicano attività soggette a questa Sottoparte, sollevate dalle singole domande o proposte. In aggiunta, a richiesta del Ministro, la Commissione dovrà esprimere un parere come classificare le domande o proposte e le politiche generali, linee guida e procedure.

(c) Una Commissione può stabilire, con l'approvazione del Ministro, classi di applicazioni o proposte che: (1) devono essere sottomesse alla Commissione, o (2) non devono essere sottomesse alla Commissione. Se la Commissione così stabilisce una classe di domande o proposte che devono essere sottoposte, nessuna domanda o proposta entro quella classe può essere finanziata dal Dipartimento o da nessun componente di quello fino a che la domanda o proposta sia stata revisionata dalla Commissione e la Commissione non ha espresso parere sulla sua accettabilità da un punto di vista etico.

(d) Nessuna domanda o proposta che implica fertilizzazione umana *in vitro*, può essere finanziata dal Dipartimento o da nessun componente di quello fino a che la domanda o proposta sia stata revisionata da una Commissione Consultiva Etica e la Commissione non ha espresso parere sulla sua accettabilità da un punto di vista etico.

§ 46.205. Doveri ulteriori degli Institutional Review Boards (IRB) (Comitati di Revisione dell'Istituzione) in relazione alle attività che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza o [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*.

(a) In aggiunta alle responsabilità prescritte per gli *Institutional Review Boards* (Comitati di Revisione dell'Istituzione) in conformità a quanto disposto dalla Sottoparte A di questa Parte, i Comitati di coloro che fanno la domanda o la proposta dovranno, nel rispetto delle attività soggette a questa Sottoparte, ricoprire i seguenti compiti ulteriori:

- (1) fare sì che tutti gli aspetti della attività rispondano ai requisiti di questa Sottoparte;

(2) fare sì che considerazione adeguata sia stata data al modo nel quale i soggetti potenziali saranno selezionati e prove adeguate siano state fatte da chi fa la domanda o la proposta per monitorare il reale processo di consenso informato (per es. attraverso meccanismi tali, se appropriati, quale la partecipazione da parte dell'*Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) o sostenitori del soggetto nel: (i) supervisionare il processo reale mediante il quale i consensi individuali richiesti da questa Sottoparte siano garantiti o dalla approvazione dell'induzione di ogni individuo nella attività o nel verificare, forse attraverso campionamento, che le procedure approvate dalla induzione di individui nella attività siano state seguite, e (ii) monitorare i progressi dell'attività ed intervenire, se necessario, attraverso quei passi quali visite all'attività e valutazioni continue per determinare se qualsiasi rischio non previsto sia insorto);

(3) assumere altre simili responsabilità che possono essere assegnate dal Ministro.

(b) Nessun riconoscimento può essere conferito fino a che chi fa la domanda o la offerta non ha certificato al Ministro che l'*Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ha prodotto le determinazioni richieste in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione e il Ministro non ha approvato queste determinazioni, come richiesto nel §46.120 della Sottoparte A di questa Parte.

(c) Chi fa la domanda o la proposta per chiedere sostegno per le attività proposte da questa Sottoparte deve fornire la designazione di un *IRB* (Comitato di Revisione dell'Istituzione), soggetto alla approvazione da parte del Ministro, laddove nessuno di tali Comitati sia stato istituito in conformità a quanto disposto dalla Sottoparte A di questa Parte.

§ 46.206 Limitazioni generali

(a) Nessuna attività alla quale questa Sottoparte è applicabile può essere intrapresa a meno che:

- (1) siano stati completati studi su animali e persone non in gravidanza;
- (2) tranne che lo scopo di questa attività sia rispondere alle necessità di salute della madre o il feto particolare, il rischio per il feto sia minimo e, in tutti i casi, vi sia il minimo rischio possibile per raggiungere gli obiettivi dell'attività;
- (3) soggetti ingaggiati nell'attività non avranno parte in: (i) nessuna decisione nei tempi, metodi e procedure usate per determinare la gravidanza, e (ii) determinare la vitalità del feto al termine della gravidanza; e
- (4) nessun cambiamento procedurale che può causare più che un minimo rischio al feto o alla donna in stato di gravidanza verrà introdotto nella procedura per terminare la gravidanza solamente nell'interesse dell'attività.

(b) Nessun incentivo, monetario o di diverso genere, può essere offerto per terminare la gravidanza per gli scopi dell'attività.

[40 FR 33528, 8 Agosto 1975, come emendato al 40 FR 51638, 6 Novembre 1975]

§ 46.207 Attività dirette verso donne in stato di gravidanza quali soggetti.

(a) Nessuna donna in stato di gravidanza può essere coinvolta quale soggetto in una attività coperta da queste Sottoparti a meno che:

- (1) lo scopo di questa attività sia rispondere alle necessità di salute della madre ed il feto verrà posto in stato di rischio solamente per la durata di tempo minima necessaria per rispondere a queste necessità, o
- (2) qualora il rischio per il feto sia minimo.

(b) Una attività permessa in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre o il padre sono legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato dopo essere stati completamente informati circa il possibile impatto sul feto, tranne quando il consenso informato del padre non deve essere assicurato se: (1) lo scopo delle attività è rispondere alle necessità di salute della madre; (2) la sua identità o il luogo nel quale si trova non possono essere ragionevolmente accertati; (3) non è ragionevolmente disponibile; o (4) la gravidanza è risultata da stupro.

§ 46.208 Attività diretta verso feti *in utero* quali soggetti.

(a) Nessun feto *in utero* può essere coinvolto quale soggetto in nessuna attività coperta da questa Sottoparte a meno che:

- (1) lo scopo della attività sia rispondere alle necessità di salute del feto particolare ed il feto verrà esposto al solo rischio minimo necessario per rispondere a questi requisiti, o
- (2) il rischio per il feto imposto dalla ricerca sia minimo e lo scopo della attività sia lo sviluppo di conoscenze biomediche importanti che non possono essere ottenute mediante altri mezzi.

(b) Una attività permessa in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre e il padre siano legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato, tranne quando il consenso del padre non deve essere assicurato nel caso che:

- (1) la sua identità o il luogo in cui si trova non possono ragionevolmente essere accertati,
- (2) egli non è ragionevolmente disponibile, o
- (3) la gravidanza risulta da stupro.

§ 46.209 Attività dirette verso feti *ex utero*, compresi feti non vitali, quali soggetti.

(a) Fino a quando non è stato accertato se un feto *in utero* sia vitale o meno, un feto *ex utero* può non essere coinvolto quale soggetto in una attività coperta da questa Sottoparte se:

- (1) non vi sarà nessun rischio aggiuntivo per il feto risultante dalla attività, e lo scopo della attività è lo sviluppo di una conoscenza biomedica importante che non può essere ottenuto altrimenti, o
- (2) lo scopo della attività è aumentare la possibilità di sopravvivenza del feto particolare al punto di vivibilità.

(b) Nessun feto non vitale può essere coinvolto quale soggetto in una attività coperta da

questa Sottoparte a meno che:

- (1) le funzioni vitali del feto non saranno mantenute artificialmente;
- (2) non saranno impiegate attività sperimentali che per se stesse farebbero terminare il battito cardiaco o la respirazione del feto; e
- (3) lo scopo dell'attività è lo sviluppo di conoscenze biomediche importanti che non possono essere ottenute altrimenti.

(c) Nel caso che il feto *ex utero* sia trovato essere vitale, può essere incluso quale soggetto nell'attività solo fino al grado permesso da ed in accordo con i requisiti di altre Sottoparti di questa Parte.

(d) Un'attività permessa in conformità a quanto disposto dai Paragrafi (a) o (b) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre e il padre siano legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato, tranne quando il consenso informato del padre non debba essere assicurato nel caso che:

- (1) la sua identità o il luogo nel quale si trova non possano essere ragionevolmente accertati,
- (2) egli non sia ragionevolmente disponibile, o
- (3) la gravidanza risulti da stupro.

§ 46.210 Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale o la placenta.

Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale macerato o cellule, tessuti, o organi escissi da un feto morto dovranno essere effettuate solo in accordo con qualsiasi legge di Stato o locale applicabile riguardante tali attività.

§ 46.211 Modificazioni o deroghe da requisiti specifiche.

In seguito alla richiesta di chi fa domanda o proposta (con l'approvazione del suo *Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione)), il Ministro può modificare o derogare da specifici requisiti di questa Sottoparte, con l'approvazione della Commissione Etica Consultiva dopo una eventuale discussione generale come la Commissione Etica Consultiva considera appropriato nel caso particolare. Nel prendere tali decisioni, il Ministro considererà se i rischi per il soggetto sono superati per importanza dall'insieme dei benefici per il soggetto [stesso] e [altresi considererà se] l'importanza delle conoscenze così ottenute sia tale da garantire tali modifiche o deroghe e [considererà] se tali benefici non possano essere ottenuti se non attraverso una modifica o un deroga. Ognuna di tali modifiche o deroghe sarà pubblicata come notifica nel *Federal Register*.

SOTTOPARTE C - ULTERIORI PROTEZIONI PERTINENTI ALLE RICERCHE BIOMEDICHE E COMPORTAMENTALI CHE COINVOLGONO DEI DETENUTI QUALI SOGGETTI [DI STUDIO].

[Fonte: 43 FR 53655, 16 Novembre 1978]

§ 46.301 Applicabilità

(a) I regolamenti in questa Sottoparte sono applicabili a tutte le ricerche biomediche e comportamentali condotte o finanziate dal *Department of Health, Education and Welfare* e che coinvolgono dei detenuti quali soggetti.

(b) Niente in questa Sottoparte indica che la rispondenza alle procedure enunciate qui di seguito autorizzino la ricerca che coinvolge i detenuti quali soggetti, fino al punto che tale ricerca conosca un limite/sbarramento rappresentato da vigenti leggi di Stato o locali.

(c) I requisiti di questa Sottoparte sono in aggiunta a quelle imposte dalle altri Sottoparti di questa Parte.

§ 46.302 Scopo

Poichè i detenuti possono essere [sottoposti], a causa della loro detenzione, ad un regime di sorveglianza che può limitare la loro capacità di prendere una decisione realmente volontaria e senza coercizione se partecipare o no come soggetti della ricerca, lo scopo di questa Sottoparte è fornire ulteriori strumenti di tutela per la protezione dei detenuti coinvolti in attività alle quali questa Sottoparte è applicabile.

§ 46.303 Definizioni

Secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Ministro» significa il Ministro del *Department of Health, Education and Welfare* ed ogni altro funzionario o impiegato del *Department of Health, Education and Welfare* al quale è stata delegata autorità.

(b) «DHEW» significa *Department of Health, Education and Welfare* [Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere].

(c) «Detenuto» significa ogni individuo involontariamente confinato o detenuto in Istituti di pena. Il termine è inteso a comprendere individui confinati in una Istituzione in conformità a quanto disposto da un Codice Penale o Civile, individui detenuti in altri ambienti o procedure di committenza che forniscono alternative alla prosecuzione penale o alla detenzione in un Istituto di pena, e individui detenuti sotto accusa, processo o sentenza.

(d) «Rischio minimo» è la probabilità e la grandezza di un danno fisico o psicologico che è normalmente incontrato nella vita quotidiana, o nella routine delle [visite] mediche, odontoiatriche o degli esami psicologici delle persone sane.

§ 46.304 Composizione dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti i detenuti.

Oltre a soddisfare i requisiti stabiliti dal § 46.107 di questa Parte, un *Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione), che risponde alle responsabilità

in conformità a quanto disposto da questa Parte con riguardo alla ricerca coperta da questa Sottoparte, dovrà anche rispondere ai seguenti specifiche requisiti:

- (a) La maggioranza [dei membri] del Comitato (senza contare i membri detenuti) non dovrà avere nessuna associazione con la(e) prigionia(i) coinvolta(e), fatta eccezione per la loro appartenenza al Comitato [stesso].
- (b) Almeno un membro del Comitato dovrà essere un detenuto, o un rappresentante dei detenuti con una conoscenza ed esperienza appropriate a svolgere quel compito, tranne quando un particolare progetto di ricerca è revisionato da più di un Comitato, un solo Comitato deve rispondere a questi regolamenti.

§ 46.305 Compiti ulteriori dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti i detenuti.

(a) In aggiunta a tutte le altre responsabilità prescritte per gli *Institutional Review Boards* (Comitati di Revisione dell'Istituzione) in conformità a quanto disposto da questa Parte, il Comitato dovrà revisionare la ricerca coperta da questa Sottoparte e approvare tale ricerca solo se esso ritiene che:

- (1) la ricerca sottoposta a revisione rappresenta una delle categorie di ricerca permesse in conformità a quanto disposto dal § 46.306(a)(2);
- (2) ogni possibile vantaggio che deriva al detenuto attraverso la sua partecipazione nella ricerca, se paragonato alle generali condizioni di vita, cura medica, qualità dell'alimentazione, svaghi ed opportunità di guadagno nella prigionia, non sono di entità tale che è danneggiata la sua capacità di pesare il rischio della ricerca verso il valore di tali vantaggi nell'ambiente di scelta limitata della prigionia;
- (3) i rischi implicati nella ricerca sono proporzionati con i rischi che sarebbero accettati dai volontari non detenuti;
- (4) le procedure per la selezione dei soggetti all'interno della prigionia sono imparziali per tutti i detenuti ed esenti da arbitrari interventi da parte di autorità della prigionia o dai detenuti stessi. A meno che il ricercatore principale non fornisca al Comitato la giustificazione per iscritto per seguire qualche altra procedura, i soggetti di controllo devono essere selezionati casualmente dal gruppo di detenuti disponibili che rispondono alle caratteristiche richieste per questo particolare progetto di ricerca;
- (5) l'informazione è presentata in un linguaggio comprensibile a quella popolazione di soggetti;
- (6) esiste assicurazione adeguata che i comitati di liberazione non prenderanno in considerazione la partecipazione alla ricerca di un detenuto prendendo decisioni riguardo al rilascio sulla parola, ed ogni detenuto è chiaramente informato in anticipo che la partecipazione nella ricerca non avrà effetto sul suo rilascio sulla parola; e
- (7) laddove il Comitato ritiene che ci può essere la necessità per l'esame della sorveglianza o la cura dei partecipanti dopo la fine della loro partecipazione, adeguate assicurazioni devono essere fatte per tale esame o cura, prendendo in considerazione le varie lunghezze dei periodi di detenzione dei singoli detenuti,

e per informare i partecipanti di questo fatto.

(b) Il Comitato avrà altri compiti conformemente a quelli che possono essere assegnati dal Ministro.

(c) L'Istituzione dovrà certificare al Ministro, nella forma e nei modi tali che il Ministro può richiedere, che i compiti del Comitato coperti da questa Sezione sono stati eseguiti.

§ 46.306 Attività che coinvolgono i detenuti che sono permesse

(a) La ricerca biomedica o comportamentale condotta o finanziata dal *DHEW* può coinvolgere dei detenuti come soggetti solo se:

(1) l'Istituzione responsabile per la conduzione della ricerca ha certificato al Ministro che l'*Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ha approvato la ricerca in conformità a quanto disposto dal § 46.305 di questa Sottoparte, e

(2) nel giudizio del Ministro la ricerca proposta coinvolge solamente le seguenti [condizioni]:

(A) studio delle possibili cause, effetti e processi di detenzione, e di comportamento penale, a condizione che lo studio presenti solo un minimo rischio e non più che un disturbo per il soggetto;

(B) studio delle prigioni come strutture istituzionali o dei detenuti come persone incarcerate, a condizione che lo studio presenti solo un minimo rischio e non più che un disturbo per il soggetto;

(C) ricerca sulle condizioni che possano riguardare particolarmente i detenuti come una categoria (per esempio le sperimentazioni vaccinali e le ricerche sull'epatite che sono sempre più frequenti in prigione che altrove; e ricerche sui problemi sociali e psicologici quali alcoolismo, assunzioni di farmaci ed istinti sessuali) a condizione che lo studio possa procedere solo dopo che il Ministro si sia consultato con esperti appropriati inclusi esperti in detenzione, medicina ed etica, e pubblicato notifica, nel *Federal Register*, del suo intento di approvare tale ricerca; o

(D) ricerca sulle pratiche, sia innovative che comunemente accettate, che hanno l'intento e la probabilità ragionevole di migliorare la salute ed il benessere del soggetto. Nei casi nei quali quegli studi richiedano l'assegnazione dei detenuti in una maniera consistente con i protocolli approvati dall'*Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ai gruppi di controllo che non possono beneficiare della ricerca, lo studio può procedere solo dopo che il Ministro si sia consultato con gli esperti appropriati, tra cui gli esperti in detenzione, medicina ed etica, e pubblicato notifica, nel *Federal Register*, del suo intento di approvare la ricerca.

(b) Eccezion fatta per quanto specificato nel Paragrafo (a) di questa Sezione, la ricerca biomedica e comportamentale condotta o finanziata dal *DHEW* non dovrà coinvolgere i detenuti come soggetti.

SOTTOPARTE D - ULTERIORI PROTEZIONI PER I BAMBINI COINVOLTI NELLA RICERCA QUALI SOGGETTI.

[Fonte: 48 FR 9818, 8 Marzo 1983]

§ 46.401 A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?

(a) Questa Sottoparte si applica a tutte le ricerche che coinvolgono bambini come soggetti, condotte o finanziate dal *Department of Health and Human Services* [Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani].

(1) tale ambito, include, la ricerca condotta da impiegati del Dipartimento, eccetto che ogni capo di una Divisione Operativa del Dipartimento può adottare quelle modifiche non sostanziali, procedurali che possono essere appropriate da un punto di vista amministrativo.

(2) tale ambito inoltre include ricerche condotte o finanziate dal *Department of Health and Human Services* fuori dagli Stati Uniti, ma in appropriate circostanze, il Ministro può in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (e) del § 46.101 della Sottoparte A, derogare dalla applicabilità di alcuni o tutti i requisiti di questi regolamenti per ricerche di questo tipo.

(b) Le esenzioni (1),(2),(5) e (6) come elencate nella Sottoparte A al § 46.101(b) sono applicabili a questa Sottoparte. L'esenzione (4), ricerca che implica l'osservazione del comportamento pubblico, elencata al § 46.101(b), è applicabile a questa Sottoparte quando il(i) ricercatore(i) non partecipa(n) nelle attività che vengono osservate. L'esenzione (3), ricerche che implicano indagini o procedure di interviste, elencate al §46.101(b), non si applicano alle ricerche soggette a questa Sottoparte.

(c) Le eccezioni, le aggiunte ed i provvedimenti per chi deroga, come esse appaiono nei Paragrafi da (c) ad (i) del § 46.101 della Sottoparte A sono applicabili a questa Sottoparte.

§ 46.402 Definizioni.

Le definizioni nel § 46.102 della Sottoparte A dovranno essere applicate anche a questa Sottoparte. In aggiunta, secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Bambini» sono le persone che non hanno raggiunto l'età legale per acconsentire ai trattamenti o procedure implicate nella ricerca, in conformità a quanto disposto dalla legge vigente nella zona nella quale la ricerca sarà condotta.

(b) «Assenso» significa una dimostrazione esplicita di consenso del bambino a partecipare alla ricerca. La pura mancanza di obiezione non dovrebbe, senza un , essere interpretato come assenso.

(c) «Permesso» significa l'acconsentire dei minori o del tutore alla partecipazione del proprio bambino o pupillo nella ricerca.

(d) «Genitore» significa un genitore biologico o adottivo dal bambino.

(e) «Tutore» significa un individuo che è autorizzato in conformità a quanto disposto dalle vigenti leggi di Stato o locali ad acconsentire alle cure mediche in generale per conto del bambino.

§ 46.403 Compiti dell'IRB

In aggiunta alle altre responsabilità assegnate agli *IRB* coperte da questa Parte, ogni *IRB* dovrà revisionare la ricerca coperta da questa Sottoparte e approvare solo la ricerca che soddisfa le condizioni di tutte le Sezioni applicabili di questa Sottoparte.

§ 46.404 Ricerche che non comportano rischi più grandi di un rischio minimo

L'*HHS* condurrà o finanzia le ricerche nelle quali l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un rischio minimo, solo se l'*IRB* ritiene che vengono fatte adeguate rassicurazioni per sollecitare il consenso dei bambini ed il permesso dei loro genitori o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.405 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo ma che presentano la prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti.

L'*HHS* condurrà o finanzia la ricerca nella quale l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un minimo rischio mediante un intervento o una procedura che offre la prospettiva di un diretto beneficio per il singolo soggetto, o mediante una procedura di monitoraggio che è probabile contribuisca al benessere del soggetto solo se l'*IRB* ritiene che:

- (a) il rischio è giustificato dai benefici anticipati per i soggetti;
- (b) la relazione del beneficio previsto verso il rischio è almeno tanto favorevole per il soggetto quanto presentato dagli approcci alternativi disponibili; e
- (c) rassicurazioni adeguate devono essere fatte per sollecitare il consenso dei bambini ed il permesso dei loro genitori o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.406 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo e nessuna prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti, ma che verosimilmente producono una conoscenza generalizzabile circa il disturbo o la condizione del soggetto.

L'*HHS* condurrà o finanzia la ricerca nella quale l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un rischio minimo mediante un intervento o una procedura che non producano la prospettiva di un beneficio diretto per il singolo soggetto, o mediante una procedura di monitoraggio che non è verosimile che contribuisca al benessere del soggetto, solo se l'*IRB* ritiene che:

- (a) il rischio rappresenta un piccolo aumento di un rischio minimo;
- (b) l'intervento o la procedura presentano esperienze per i soggetti che sono ragionevolmente commensurati con quelli inerenti alle loro situazioni mediche, odontoiatriche, psicologiche, sociali o educative reali o attese;
- (c) l'intervento o le procedure probabilmente producono una conoscenza generalizzabile circa la condizione o il disturbo dei soggetti che è di vitale importanza per una conoscenza o miglioramento della condizione o del disturbo dei soggetti; e
- (d) è fatta una rassicurazione adeguata per sollecitare il consenso dei bambini ed il permesso dei loro parenti o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.407 Ricerche non altrimenti approvabili che presentano una opportunità per comprendere, prevenire, o alleviare un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini.

L'*HHS* condurrà o finanzierà la ricerca che l'*IRB* non crede che risponda ai requisiti dei §§ 46.404, 46.405, o 46.406 solo quando:

(a) l'*IRB* trovi che la ricerca presenta una ragionevole opportunità per una migliore comprensione, prevenzione o attenuazione di un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini; e

(b) il Ministro, dopo consultazione con un gruppo di esperti nelle discipline pertinenti (per es.: scienza, medicina, educazione, etica, legge) e seguendo l'opportunità di una revisione pubblica e commento, ha disposto alternativamente:

(1) o che la ricerca di fatto soddisfi le condizioni dei §§ 46.404, 46.405, o 46.406, in quanto applicabili;

(2) o i seguenti:

(i) la ricerca presenta una ragionevole opportunità di migliorare la comprensione, la prevenzione, o l'attenuazione di un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini;

(ii) la ricerca sarà condotta in accordo con solidi principi etici;

(iii) rassicurazioni adeguate vengono date per sollecitare il consenso dei bambini e il permesso dei loro genitori o tutori come enunciato nel § 46.408.

§ 46.408 Requisiti per il permesso dei genitori o dei tutori e per il consenso da parte dei bambini.

(a) In aggiunta alle decisioni richieste in conformità a quanto disposto da altre Sezioni applicabili di questa Sottoparte, l'*IRB* dovrà determinare che requisiti adeguati siano soddisfatti per sollecitare il consenso dei bambini, quando nel giudizio dell'*IRB* i bambini sono capaci di fornire il consenso. Nel determinare se i bambini sono capaci di dare il consenso, l'*IRB* dovrà prendere in considerazione l'età, la maturità, e lo stato psicologico dei bambini coinvolti. Questo giudizio può essere fatto per tutti i bambini che devono essere coinvolti nella ricerca soggetta ad un particolare protocollo, o per ogni bambino come l'*IRB* giudica opportuno. Se l'*IRB* determina che la capacità di alcuni o tutti i bambini è così limitata che essi non possono ragionevolmente essere consultati o che l'intervento o le procedure coinvolte nella ricerca producono una prospettiva di beneficio diretto che è importante per la salute o il benessere dei bambini ed è disponibile solo nel contesto della ricerca, il consenso dei bambini non è una condizione necessaria per il proseguimento della ricerca. Anche quando l'*IRB* determina che i soggetti sono capaci di dare il consenso, l'*IRB* può ancora derogare dalla richiesta di consenso sotto circostanze nelle quali il consenso può essere derogato in accordo con il § 46.116 della Sottoparte A.

(b) In aggiunta a quanto richiesto dalle determinazioni di altre Sezioni applicabili di questa Sottoparte, l'*IRB* dovrà determinare in accordo con il § 46.116 della Sottoparte A ed entro i suoi limiti, che rassicurazioni adeguate siano fornite al fine di sollecitare

l'autorizzazione dei genitori o tutori di ogni bambino. Qualora deve essere ottenuto il permesso dei genitori, l'*IRB* può ritenere sufficiente l'autorizzazione di un unico genitore per le ricerche che devono essere condotte in conformità a quanto disposto dai §§ 46.404 o 46.405. Quando la ricerca è coperta dai §§ 46.406 e 46.407 e il permesso deve essere ottenuto dai genitori, entrambi i genitori devono dare il loro permesso a meno che un genitore non sia deceduto, sconosciuto, incompetente, o non ragionevolmente disponibile o quando solo un genitore abbia responsabilità legale per la cura e la custodia del bambino.

(c) In aggiunta alle condizioni per la deroga contenute nel § 46.116 della Sottoparte A, se l'*IRB* determina che un protocollo di ricerca è proposto per le condizioni o per una popolazione di soggetti per la quale il permesso dei genitori o dei tutori non è un requisito ragionevole per proteggere i soggetti (per esempio, bambini trascurati o seviziati), ciò può derogare la richiesta di consenso nella Sottoparte A di questa Parte e Paragrafo (b) di questa Sezione, a condizione che sia sostituita con un meccanismo appropriato per proteggere i bambini che parteciperanno quali soggetti nella ricerca, e a condizione che la deroga non sia incompatibile con le leggi federali, di Stato o locali. La scelta di un meccanismo appropriato dipenderà dalla natura e dallo scopo delle attività descritte nel protocollo, il rischio di benefici anticipati ai soggetti della ricerca, e la loro età, maturità, stato e condizione.

(d) Il permesso dei genitori o dei tutori dovrà essere documentato in accordo con il §46.117 della Sottoparte A ed entro i suoi limiti.

(e) Quando l'*IRB* stabilisce che è richiesto il consenso, deve anche stabilire tempi e modalità in cui il consenso deve essere documentato.

§ 46.409 Tutele

(a) I bambini che sono sotto la custodia dello Stato o di ogni altra Agenzia, Istituzione, o ente possono essere inclusi nella ricerca approvata in conformità a quanto disposto dai §§ 46.406 o 46.407 solo se tale ricerca è:

- (1) correlata al loro stato di protezione; o
- (2) condotta in scuole, campi, ospedali, Istituzioni o simili ambienti nei quali la maggioranza dei bambini coinvolti quali soggetti non sono sotto tutela.

(b) Se la ricerca è approvata in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione, l'*IRB* dovrà richiedere la consulenza di un avvocato per ogni bambino che è «un tutelato», in aggiunta ad ogni altro individuo che agisca da parte del bambino come tutore o *in vece* dei genitori. Un individuo può agire come avvocato per più di un bambino. L'avvocato dovrà essere un individuo che ha la conoscenza e l'esperienza di agire ed accondiscende ad agire negli interessi migliori del bambino per la durata della partecipazione del bambino nella ricerca e che non è associato in alcun modo (tranne nel ruolo di avvocato o membro dell'*IRB*) con la ricerca, il(i) ricercatore(i), o l'ente che è tutore.

NOTIFICHE

SOGGETTI UMANI

CRITERI MINIMI CHE IDENTIFICANO IL FETO VITALE

Il 13 Marzo 1975, i regolamenti sono stati pubblicati nel *Federal Register* (40FR11854) relativo alla protezione dei soggetti umani nella ricerca, sviluppo ed attività correlate, finanziate da fondi e contratti del *Department of Health, Education and Welfare* [Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere]. Questi regolamenti sono codificati al 45 CFR Parte 46.

Altrove, in questo numero del *Federal Register*, il Ministro emenda il 45 CFR Parte 46, tra le altre cose, aggiungendo una nuova Sottoparte B per fornire ulteriore protezione riguardo alla ricerca, sviluppo, e attività correlate che coinvolgono i feti, donne in stato di gravidanza, e fertilizzazione *in vitro*.

La Sezione 46.203(d) della Sottoparte B fornisce tra l'altro, quanto segue:

Il Ministro può, di tanto in tanto, prendere in considerazione i progressi medici, pubblicare nel Federal Register linee guida per assistere nel determinare se un feto è vitale per gli scopi di questa Sottoparte.

Questa notifica è pubblicata in accordo con il §46.203 (d). Per gli scopi della Sottoparte B, le linee guida che indicano che un feto diverso da un feto morto entro il significato del §46.203(f) è vitale includono quanto segue:

una età gestazionale stimata di 20 settimane o più ed un peso corporeo di 500 grammi o più.

[*Federal Register*, vol 40, 8 Agosto 1975]

ATTIVITA' DI RICERCA CHE POSSONO ESSERE REVISIONATE ATTRAVERSO PROCEDURE DI REVISIONE VELOCI

Le attività di ricerca che comportano solo un rischio minimo e nelle quali il solo coinvolgimento dei soggetti umani cadrà in una o più delle seguenti categorie (condotte attraverso i metodi classici) può essere revisionata da un *Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) attraverso la procedura di revisione veloce autorizzata nel § 46.110 CFR Parte 46.

- (1) Raccolta di: capelli e ritagli di unghie, in una maniera non sfigurante; denti decidui; e denti permanenti se la cura per il paziente indica una necessità di estrazione.
- (2) Raccolta di escreti e di secrezioni esterne, quali sudore, saliva non aspirata mediante cannula, placenta rimossa al parto, e liquido amniotico al momento della rottura delle membrane prima o durante il travaglio.
- (3) Registrazione dei dati dai soggetti di 18 anni di età o più grandi usando procedure di *routine* non invasive impiegate in pratiche cliniche. Queste comprendono l'uso di sensori fisici che sono applicati o alla superficie del corpo o a distanza e che non comportano l'ingresso di materia o di quantità di energia sufficiente nel soggetto o una invasione della riservatezza del soggetto. Ciò, inoltre, comprende quelle procedure quali il pesare, il saggiare l'acuità sensoria, elettrocardiografia, elettroencefalografia, termografia, detenzione di radioattività naturalmente insorgente, ecografia diagnostica ed elettroretinografia. Essa non include l'esposizione a radiazioni elettromagnetiche al di fuori della lunghezza del visibile (per esempio, raggi X, microonde).
- (4) Raccolta di campioni di sangue attraverso puntura venosa, nelle quantità non eccedente 450 millilitri in un periodo di 8 settimane e non più spesso di 2 volte a settimana, da soggetti di 18 anni di età o più vecchi e che sono in buona salute e non in gravidanza.
- (5) Raccolta di placche dentali sia sopra che sotto-gengivali, a condizione che la procedura non sia più invasiva dell'effettuare la routine profilattica del dente ed il processo sia effettuato in accordo con le procedure profilattiche accettate.
- (6) Registrazione di voci fatta per scopi di ricerca quali ricerche di difetti di pronuncia.
- (7) Esercizio moderato fatto da volontari sani.
- (8) Lo studio di dati, documenti, registrazioni, campioni patologici, o campioni diagnostici esistenti.
- (9) Ricerca su comportamento individuale o di gruppo, quale studi di percezione, conoscenza, teoria di gioco, o saggi di sviluppo, dove il ricercatore non manipola il comportamento del soggetto e la ricerca non comporterà *stress* per il soggetto.
- (10) Ricerca su farmaci o invenzioni per i quali non è richiesta una esenzione per un Nuovo Farmaco Sperimentale o una esenzione per una nuova invenzione di ricerca.

[Fonte: 46 FR 8392, 26 Gennaio 1981]

5)

**CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 PROTEZIONE DEI SERVIZI UMANI (*)**

**Revisione 18 Giugno 1991, in vigore dal 19 Agosto 1991,
Ristampa 2 Aprile 1996**

*U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
OFFICE FOR PROTECTION FROM RESEARCH RISKS*

**[DIPARTIMENTO DELLA SALUTE E DEI SERVIZI UMANI DEGLI STATI UNITI
ISTITUTI NAZIONALI DI SANITA' PUBBLICA
UFFICIO PER LA PROTEZIONE DAI RISCHI DELLA RICERCA]**

(*) TITOLO ORIGINALE: *U.S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Institutes of Health (NIH), Office for Protection from Research Risks (OPRR): (1989): Protection of Human Subjects. Revised of June 18, 1991; Effective August 19, 1991; Reprinted April 2, 1996. Code of Federal Regulations, Title 45 Public Welfare, Part 46. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.*

ABBREVIAZIONI:

NIH:	<i>National Institutes of Health:</i> Istituti Nazionali di Sanità Pubblica
DHHS:	<i>Department of Health and Human Services:</i> Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani
DHEW:	<i>Department of Health, Education, and Welfare:</i> Dipartimento della Salute, Educazione e Benessere.
OPRR:	<i>Office for Protection from Research Risks:</i> Ufficio per la Protezione dai Rischi della Ricerca
IRB:	<i>Institutional Review Board:</i> Comitato di Revisione dell'Istituzione
EAB:	<i>Ethical Advisory Board:</i> Commissione Etica Consultiva
IND:	<i>Investigational New Drugs:</i> Nuovi Farmaci Sperimentali

GLOSSARIO:

Assurance =	Garanzia: documento nel quale ogni Istituzione coinvolta nella ricerca si impegna formalmente al rispetto di certi parametri dati fissati ex-lege ed il cui mancato rispetto fa scattare delle sanzioni.
Audit:	Revisione, confronto tra dati grezzi e relativi documenti con quelli del rapporto ad interim o finale per la valutazione di errori nelle procedure dello studio

NOTA: I rapporti dovranno essere sottomessi per la registrazione all'*Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, Maryland 20205.*

Pur essendo tale materiale di pubblico dominio per la legislazione degli Stati Uniti, l'Autrice ringrazia per l'informazione e la ricerca del materiale i *NIH* in particolare nella persona di Michele Russel-Einhorn, J.D., Director of Regulatory Affairs, *Department of Health, Education and Welfare, Office for Protection from Research Risks, NIH, U.S.A.*

PREMESSA

**LA LEGGE DEL SERVIZIO SANITARIO PUBBLICO
COME EMENDATO DALLA
LEGGE DI ESTENSIONE ALLA RICERCA SULLA SALUTE DEL 1985
LEGGE PUBBLICA 99-158
20 NOVEMBRE 1985.**

«COMITATI DI REVISIONE DELL'ISTITUZIONE; LINEE GUIDA SULL'ETICA

«Sezione 491.

(a) Il Ministro dovrà, per regolamento, richiedere che ogni ente che fa domanda, per un finanziamento, un contratto, o un accordo di cooperazione, in conformità a quanto disposto da questa legge per ogni progetto o programma che coinvolge la conduzione della ricerca biomedica e comportamentale, inserisca all'interno ovvero alleggi alla sua domanda per tale finanziamento, contratto o accordo di cooperazione, garanzie soddisfacenti per il Ministro. [Tali garanzie dovranno assicurare il Ministro] che è stato istituito (in accordo con i regolamenti che il Ministro prescriverà) un Comitato (che sarà chiamato *Institutional Review Board, IRB*) [o Comitato di Revisione dell'Istituzione] al fine di rivedere la ricerca biomedica e comportamentale sui soggetti umani condotta o finanziata dall'ente di cui sopra allo scopo di proteggere i diritti dei soggetti umani di tale ricerca.

«(b)(1) Il Ministro dovrà stabilire un programma all'interno del *Department of Health and Human Services* [Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani] in conformità del quale vengano soddisfatte prontamente ed appropriatamente le richieste di chiarimenti e di guida rispetto agli argomenti etici sollevati in connessione con la ricerca biomedica e comportamentale.

«(2) Il Ministro dovrà elaborare un procedimento per una pronta ed appropriata replica all'informativa fornita al Direttore dei *NIH* rispetto l'incidenza delle violazioni dei diritti dei soggetti umani della ricerca per la quale i fondi siano stati resi disponibili in conformità a quanto disposto da questa legge. Il procedimento dovrà includere procedure per il ricevimento delle relazioni di tale informativa dai riceventi i finanziamenti coperti da questa legge e intraprendere azioni appropriate nel rispetto di tali violazioni.

«RICERCHE SUL FETO

« Sezione 498

(a) Il Ministro ha facoltà di non condurre o finanziare qualsiasi ricerca o sperimentazione, negli Stati Uniti o in qualsiasi altro Paese, su un feto umano non vitale vivente *ex utero* o un feto umano vivente *ex utero* per il quale la vitalità non è

stata accertata, a meno che la ricerca o sperimentazione:

«(1) possa aumentare il benessere o rispondere alle necessità di salute del feto o aumentare le probabilità della sua sopravvivenza alla vitalità; o

«(2) non costituirà nessun rischio aggiuntivo di sofferenza, danno o morte al feto e lo scopo della ricerca o sperimentazione sia lo sviluppo di importanti conoscenze mediche che non possono essere ottenute altrimenti.

«(b) Nell'osservanza dei regolamenti per la protezione dei soggetti umani della ricerca che:

«(1) si applicano a ricerche condotte o finanziate dal Ministro;

»(2) coinvolgono feti umani viventi *in utero*; e

«(3) sono pubblicati nella Sezione 46.208 della Parte 46 del Titolo 45 del *Code of Federal Regulation* [Codice delle Leggi Federali];

o ogni [provvedimento] successivo a tali regolamenti, il Ministro dovrà richiedere che il rischio normale (come pubblicato nella Sezione 46.102(g) di tale Parte 46 o ogni regolamento successivo) sarà lo stesso per i feti che si intenda abortire e i feti che si intenda portare a termine.

NOTA: La Sezione 46.102(g) diventa Sezione 46.102(i) nel Titolo 45 CFR Parte 46 come revisionato il 18 Giugno 1991.

LEGGE DEL SERVIZIO SANITARIO PUBBLICO
COME EMENDATO DALLA
LEGGE DI RIFORMA DEI *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH* DEL 1993,
LEGGE PUBBLICA 103-43
10 GIUGNO 1993

«ALCUNE DISPOSIZIONI RIGUARDANTI LA REVISIONE E
L'APPROVAZIONE DELLE PROPOSTE DI RICERCA

«SEZIONE 492A.(A) REVISIONE COME PRECONDIZIONE ALLA RICERCA._
«(1) PROTEZIONE DI SOGGETTI UMANI DELLA RICERCA._

«(A) Nel caso di ogni domanda sottoposta al Ministro per richiesta di finanziamento per condurre la ricerca, il Ministro ha facoltà di non approvare o finanziare qualunque domanda che è soggetta a revisione sotto la Sezione 491(a) da parte di un *Institutional Review Board* [Comitato di Revisione dell'Istituzione] a meno che la domanda non sia stata sottoposta a revisione in accordo con tale Sezione e sia stata raccomandata per l'approvazione da parte della maggioranza dei membri del Comitato che conducono tale revisione.

«(B) Nel caso di una ricerca che è soggetta a revisione in conformità a quanto disposto dalle procedure stabilite dal Ministro per la protezione dei soggetti umani nelle ricerche cliniche condotte dai *National Institutes of Health*, il Ministro ha facoltà di non autorizzare a condurre la ricerca se la ricerca stessa non è stata raccomandata per l'approvazione seguendo queste procedure.

IL CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
TITOLO 45 CFR PARTE 46
AGGIUNGE QUESTI EMENDAMENTI
ALLA LEGGE DEL SERVIZIO SANITARIO PUBBLICO.

CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI

CONTENUTO

Sottoparte A - Politica federale per la protezione dei soggetti umani (politica di base del *DHHS* per protezione dei soggetti umani della ricerca).

Sezioni:

- 46.101 A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?
- 46.102 Definizioni
- 46.103 Garantire la rispondenza a questa politica - Ricerche condotte o finanziate da qualsiasi Dipartimento o Agenzia federale
- 46.104 Sezione riservata
- 46.105 Sezione riservata
- 46.106 Sezione riservata
- 46.107 Composizione dell'*IRB* (*Institutional Review Board*) [Comitato di Revisione dell'Istituzione]
- 46.108 Funzioni e compiti dell'*IRB*
- 46.109 Revisione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.110 Procedure di revisione celere per certi tipi di ricerca che comportano solo un rischio minimo e per cambiamenti minimi nella ricerca approvata
- 46.111 Criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.112 Revisione da parte dell'Istituzione
- 46.113 Sospensione o termine dell'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*
- 46.114 Ricerche in cooperazione
- 46.115 RegISTRAZIONI dell'*IRB*
- 46.116 Requisiti generali per il consenso informato
- 46.117 Documentazione del consenso informato
- 46.118 Domande e proposte che mancano di piani definiti per il coinvolgimento di soggetti umani
- 46.119 Ricerche intraprese senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani
- 46.120 Valutazione e disposizione di domande e proposte per ricerche che devono essere condotte o finanziate da un Dipartimento o Agenzia federale
- 46.121 Sezione riservata
- 46.122 Uso dei finanziamenti federali
- 46.123 Termine precoce dei fondi di ricerca; valutazione delle domande e proposte
- 46.124 Condizioni

Sottoparte B - Protezioni ulteriori del *DHHS* pertinenti alla ricerca, sviluppo e attività relative che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza e [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*

Sezioni:

- 46.201 Applicabilità
- 46.202 Scopo
- 46.203 Definizioni
- 46.204 *Ethical Advisory Boards (EAB)* [Commissioni Etiche Consultive]
- 46.205 Doveri ulteriori degli *Institutional Review Boards (IRB)* [Comitati di revisione dell'Istituzione] in relazione alle attività che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza o [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*
- 46.206 Limitazioni generali
- 46.207 Attività dirette verso donne in stato di gravidanza quali soggetti
- 46.208 Attività dirette verso feti *in utero* quali soggetti
- 46.209 Attività dirette verso feti *ex-utero*, compresi feti non vitali, quali soggetti
- 46.210 Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale o la placenta
- 46.211 Modificazioni o deroghe da requisiti specifici

Sottoparte C - Ulteriori protezioni del *DHHS* pertinenti alle ricerche biomediche e comportamentali che coinvolgono dei detenuti quali soggetti [di studio]

Sezioni:

- 46.301 Applicabilità
- 46.302 Scopo
- 46.303 Definizioni
- 46.304 Composizione dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti detenuti
- 46.305 Compiti ulteriori dei Comitati di Revisione dell'Istituzione quando sono coinvolti detenuti
- 46.306 Attività che coinvolgono i detenuti che sono permesse

Sottoparte D - Ulteriori protezioni del *DHHS* per i bambini coinvolti nella ricerca quali soggetti

Sezioni:

- 46.401 A quali sottospecie si applicano questi regolamenti?
- 46.402 Definizioni
- 46.403 Compiti dell'*IRB*
- 46.404 Ricerche che non comportano rischi più grandi di un rischio minimo
- 46.405 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo ma che presentano la prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti
- 46.406 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo e nessuna prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti, ma che verosimilmente producono una conoscenza generalizzabile circa il disturbo o la condizione del soggetto

46.407 Ricerche non altrimenti approvabili che presentano una opportunità per comprendere, prevenire, o alleviare un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini

46.408 Requisiti per il permesso dei genitori o dei tutori e per il consenso da parte dei bambini

46.409 Tutele

Autorità [competente]: 5U.S.C. 301; sec.474(a),88 Stat. 352 (42 U.S.C. 289/-3(a)).

NOTA: In seguito alla revisione, la Sottoparte A dei regolamenti *DHHS* incorpora il Regolamento Comune (Politica Federale) per la Protezione dei Soggetti Umani (56 FR 28003). La Sottoparte D dei regolamenti *HHS* è stata emendata alla Sezione 46.401(b) al riferimento della revisione della Sottoparte A.

Il Regolamento comune (Politica federale) è anche codificato a:

- 7 CFR Parte 1c:** per il Dipartimento dell'Agricoltura
- 10 CFR Parte 645:** per il Dipartimento dell'Energia
- 14 CFR Parte 1230:** per l'Amministrazione Nazionale Aeronautica e Spazio
- 15 CFR Parte 27:** per il Dipartimento del Commercio
- 16 CFR Parte 1028:** per la Commissione per la Sicurezza dei Prodotti per i Consumatori
- 22 CFR Parte 225:** per l'Agenzia Nazionale per la Cooperazione dello Sviluppo, Agenzia per lo Sviluppo Internazionale
- 24 CFR Parte 60:** per il Dipartimento della Casa e della Sviluppo Urbano
- 28 CFR Parte 46:** per il Dipartimento della Giustizia
- 32 CFR Parte 219:** per il Dipartimento della Difesa
- 34 CFR Parte 97:** per il Dipartimento per l'Educazione
- 38 CFR Parte 16:** per il Dipartimento per gli Affari dei Veterani
- 40 CFR Parte 26:** per l'Agenzia di Protezione dell'Ambiente
- 45 CFR Parte 690:** per la Fondazione Nazionale per le Scienze
- 49 CFR Parte 11:** per il Dipartimento dei Trasporti

**CODICE DELLE LEGGI FEDERALI
CAPO 45 BENESSERE PUBBLICO
PARTE 46 PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI**

SOTTOPARTE A - POLITICA FEDERALE PER LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI (POLITICA DI BASE DEL DHHS PER LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI DELLA RICERCA)

Fonte: 56 FR 28003, 18 Giugno 1991.

§ 46.101. A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?

(a) Eccezion fatta per quanto indicato nel Paragrafo (b) di questa Sezione questo regolamento si applica a tutte le ricerche, che coinvolgono i soggetti umani, condotte, finanziate o altrimenti soggette a regolamentazione da ogni Dipartimento federale o Agenzia; [Dipartimento o Agenzia] che intraprende una appropriata azione amministrativa al fine di rendere il regolamento applicabile a una tale ricerca. Quest'ultima include ricerche condotte da impiegati civili federali o da personale militare salvo che ogni capo di Dipartimento o di Agenzia può adottare modificazioni procedurali tali che possono essere appropriate per ogni posizione amministrativa. Essa inoltre include ricerche condotte, finanziate o altrimenti soggette a regolamenti dal Governo federale fuori dagli Stati Uniti:

(1) una ricerca che sia condotta o finanziata da un Dipartimento federale o Agenzia, se o non essa è regolata come è definito nel §46.102(e), deve soddisfare a tutte le Sezioni di questo regolamento.

(2) una ricerca che non sia condotta nè finanziata da un Dipartimento federale o Agenzia o è coperta da regolamento come definito nel §46.102(e) deve essere rivista e approvata in accordo con i §46.101, §46.102, e dal §46.107 fino al §46.117 di questo regolamento, da un *Institutional Review Board (IRB)* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) che opera in accordo con i requisiti pertinenti di questo regolamento.

(b) Se non espressamente richiesto dalle Direzioni di Dipartimento o Agenzia, le attività di ricerca nelle quali il solo coinvolgimento dei soggetti umani sarà in una o più delle seguenti categorie sono esentate da questo regolamento:

(1) una ricerca condotta in ambienti educativi stabiliti o comunemente accettati, che coinvolgono normali pratiche educative, quali (i) ricerca su regolari e speciali strategie educative, o (ii) ricerca sulla efficacia o sul confronto tra tecniche istruttive, curricula, o metodi di conduzione delle classi;

(2) una ricerca che coinvolge l'uso di tests educativi (cognitivi, diagnostici, attitudinali, di raggiungimento), procedure di sorveglianza o osservazione di benessere pubblico, a meno che:

(i) l'informazione ottenuta sia registrata in maniera tale che i soggetti umani possono essere identificati, direttamente o attraverso elementi di

identificazione legati ai soggetti; e

(ii) ogni divulgazione delle risposte dei soggetti umani fuori della ricerca potrebbe ragionevolmente porre i soggetti a rischio di responsabilità penale o civile o essere di danno alla situazione finanziaria di impiego o alla reputazione del soggetto;

(3) una ricerca implicante l'uso dei test educativi (cognitivi, diagnostici, attitudinali, di conseguimento), procedure di sorveglianza, procedure di interviste, o osservazione di pubblico beneficio che non è esente da quanto contemplato nel Paragrafo (2)(b) di questa Sezione, se:

(i) i soggetti umani sono Pubblici Ufficiali eletti o scelti o candidati per Uffici Pubblici; oppure

(ii) lo(gli) statuto(i) federale(i) richiede(ono), senza eccezione, che la confidenzialità della informazione personalmente identificabile sarà mantenuta per tutta la ricerca ed anche dopo;

(4) la ricerca che implica la raccolta o lo studio di dati esistenti, documenti, registrazioni, campioni patologici, o campioni diagnostici, se queste fonti sono pubblicamente disponibili o se l'informazione è registrata dal ricercatore in una maniera tale che i soggetti non possono essere identificati, direttamente o mediante elementi di identificazione legati al soggetto;

(5) ricerca e progetti dimostrativi che sono condotti da o soggetti all'approvazione dei capi di Dipartimento o Agenzia, e che sono designati per studiare, valutare o altrimenti esaminare:

(i) programmi di pubblico beneficio o servizio;

(ii) procedure per ottenere benefici o servizi coperti da quei programmi;

(iii) possibili cambiamenti in o [metodi] alternativi a quei programmi o procedure; o

(iv) possibili cambiamenti nei metodi o nei livelli di pagamento per vantaggi o servizi coperti da quei programmi.

(6) studi sulla valutazione del gusto e qualità degli alimenti e consenso del consumatore,

(i) se sono consumati alimenti sani senza additivi o

(ii) se è consumato un alimento che contiene un ingrediente alimentare del livello pari o al di sotto [di quello] per un uso che è stato trovato sicuro, o contaminanti agricoli o chimici di livello pari o inferiore a [quello] trovato sicuro dalla *Food and Drug Administration* o approvato dalla *Environmental Protection Agency* o il *Food Safety and Inspection Service* del *Department of Agriculture* degli Stati Uniti.

(c) I capi di Dipartimento o Agenzia conservano il giudizio finale riguardo il fatto che una particolare attività sia coperta da questo regolamento.

(d) I capi di Dipartimento o Agenzia possono richiedere che le attività di ricerca specifica o classi di attività o di ricerca condotte, finanziate o altrimenti soggette a regolamenti dal Dipartimento o Agenzia ma non altrimenti soggette a questo regolamento debbono soddisfare ad alcuni o a tutti i requisiti di questo regolamento.

(e) L'osservanza di questo regolamento richiede l'osservanza di pertinenti leggi federali

o regolamenti che forniscono protezioni ulteriori per i soggetti umani.

(f) Questo regolamento non influenza ogni legge o regolamento di Stato o locale che può altrimenti essere applicabile e che fornisce ulteriore protezione dei soggetti umani.

(g) Questo regolamento non influenza nessuna legge straniera o regolamenti che possono altrimenti essere applicabili e che forniscono ulteriore protezione ai soggetti umani della ricerca.

(h) Quando la ricerca coperta da questo regolamento ha luogo in Paesi stranieri, le procedure normalmente seguite nei paesi stranieri per proteggere i soggetti umani possono differire da quelli enunciati in questo regolamento. (Un esempio è una Istituzione straniera che si attiene alle Linee Guida conformi con la Dichiarazione della *World Medical Assembly* (Dichiarazione di Helsinki emendata nel 1989) elaborate o da Stati Sovrani o da un ente la cui funzione per la protezione dei soggetti umani della ricerca sia internazionalmente riconosciuta). In queste circostanze, se un capo di Dipartimento o Agenzia determina che le procedure descritte da una Istituzione forniscono protezioni che sono almeno equivalenti a quelle fornite in questo regolamento, il capo di Dipartimento o Agenzia può approvare la sostituzione dei requisiti procedurali fornite da questo regolamento.

Tranne quando espressamente richiesto da Statuto, Ordine Esecutivo, o da capi di Dipartimento o Agenzia, le notifiche di queste azioni se esse si verificano, saranno pubblicate nel *Federal Register* o saranno altrimenti pubblicate come contemplato nelle procedure di Dipartimento o Agenzia.

(i) A meno che non sia altrimenti richiesto per legge, i capi di Dipartimento o Agenzia possono derogare l'applicazione di una o tutte le previsioni di questo regolamento verso attività di ricerca specifica o classi di attività di ricerca altrimenti soggette a questo regolamento. Tranne quando altrimenti richiesto da uno statuto o da un Ordine Esecutivo, il Dipartimento o Agenzia dovrà promuovere notifiche anticipate di queste azioni all' *Office for Protection from Research Risks (OPRR)*, *National Institutes of Health, Department of Health and Human Services (DHHS)*, e dovrà inoltre pubblicarle nel *Federal Register* o secondo altre modalità come contemplato nelle procedure di Dipartimento o Agenzia.¹

¹ Istituzioni con garanzia approvata e archiviata dall'*HHS* saranno in accordo con le richieste del Titolo 45CFR46 Sottoparti A-D. Alcuni degli altri Dipartimenti e Agenzie hanno incorporato anche tutte le richieste del Titolo 45 CFR Parte 46 nei loro regolamenti e procedure. Comunque le esenzioni al 45 CFR 46.101(b) non si applicano alle ricerche coinvolgenti prigionieri, feti, donne in stato di gravidanza o fecondazione umana *in vitro*, Sottoparti B e C. L'esenzione al 45 CFR 46.101(b)(2), per ricerche implicanti sorveglianza o procedure di interviste o osservazioni di pubblico comportamento non si applicano a ricerche con bambini, Sottoparte D, tranne per ricerche implicanti osservazioni di pubblico comportamento quando il(i) ricercatore(i) non partecipa(n) nelle attività che devono essere osservate.

§ 46.102. Definizioni

(a) «Il capo di Dipartimento o Agenzia» significa il capo di ogni Dipartimento o Agenzia e ogni altro funzionario o impiegato di ogni Dipartimento o Agenzia al quale l'autorità è stata delegata.

(b) «Istituzione» significa ogni ente pubblico o privato o Agenzia (compresi gli enti federali, di Stato, o altri)

(c) «Rappresentanti legalmente autorizzati» significano persone fisiche, persone giuridiche o ogni altro rappresentante autorizzato da legge in vigore per consentire da parte di un determinato soggetto la partecipazione del soggetto stesso alla(e) procedura(e) prevista(e) nella ricerca.

(d) «Ricerca» significa ogni investigazione sistematica designata a sviluppare o contribuire a conoscenze generalizzabili.

(e) «Ricerca coperta da regolamento» e termini simili sono intesi per comprendere quelle attività di ricerca, per le quali un Dipartimento o Agenzia federale ha una specifica responsabilità di regolamentazione delle attività di ricerca (per esempio, i requisiti per i Nuovi Farmaci Sperimentali (*Investigational New Drugs: IND*) regolamentati dalla *Food and Drug Administration*). Questo non include attività di ricerca che sono casualmente regolate da un Dipartimento federale o Agenzia solamente come parte di una responsabilità più vasta per determinare che certi tipi di attività abbiano una natura investigativa o non l'abbiano (per esempio, requisiti *Wage and Hour* [Guadagno e Orario] regolamentati dal *Department of Labour*).

(f) «Soggetto umano» significa ogni individuo vivente sul quale ogni ricercatore (sia professionista o studente) che conduca una ricerca ottiene:

(1) dati attraverso interventi o interazioni con l'individuo; oppure

(2) dati privati identificabili.

«Interventi» include sia procedure fisiche attraverso i quali i dati sono ottenuti (per esempio puntura venosa) e manipolazione del soggetto o ambienti del soggetto che sono effettuati per scopo di ricerca.

«Interazione» include comunicazione o contatto interpersonale tra ricercatore e soggetto. «Informazioni private» comprendono informazioni sul comportamento che si verifica in un contesto nel quale un individuo può ragionevolmente attendersi che nessuna osservazione o registrazione stia verificandosi, e informazioni che siano state fornite per scopi specifici da un individuo e che l'individuo può ragionevolmente attendersi che non siano rese pubbliche (per esempio un dato di carattere medico). Una informazione privata deve essere singolarmente identificabile (cioè l'identità del soggetto è o può essere facilmente accertata dal ricercatore o associata con l'informazione) allo scopo di ottenere l'informazione per effettuare la ricerca che coinvolge i soggetti umani.

(g) «*IRB*» significa *Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) stabilito in accordo con e per lo scopo espresso nel regolamento.

(h) «Approvazione dell'*IRB*» significa la determinazione dell'*IRB* che la ricerca sia stata rivista e può essere condotta ad una Istituzione entro le limitazioni enunciate dall'*IRB* e da altri requisiti istituzionali e federali.

(i) «Rischio minimo» significa che la probabilità o la grandezza del pericolo o disagio

previsto nella ricerca non siano più grandi di essi stessi e di quelli ordinariamente incontrati nella vita quotidiana o durante la esecuzione degli esami o tests fisici o psicologici.

(g) «Certificazioni» significano le notifiche ufficiali da parte dell'Istituzione al Dipartimento o Agenzia finanziante, in accordo con i requisiti di questo regolamento, che un progetto di ricerca o attività che coinvolge soggetti umani sia stato rivisto e approvato in accordo con una garanzia approvata.

§46.103 Garantire la rispondenza a questa politica - Ricerche condotte o finanziate da qualsiasi Dipartimento o Agenzia federale

[*Assurance* = «Garanzia»: documento nel quale ogni Istituzione coinvolta nella ricerca si impegna formalmente al rispetto di certi parametri dati fissati *ex-lege* ed il cui mancato rispetto fa scattare delle sanzioni. n.d.t.]

(a) Ogni Istituzione impegnata in una ricerca che è coperta [dalle disposizioni di] questo regolamento e che è condotta o finanziata da un Dipartimento o Agenzia federale, dovrà fornire una Garanzia scritta al capo del Dipartimento o Agenzia [attestante che la ricerca stessa] risponderà ai requisiti stabiliti in questo regolamento. Invece di richiedere la sottomissione di una Garanzia, i singoli capi di Dipartimento o Agenzia dovranno accettare l'esistenza di una Garanzia in vigore, appropriata per la ricerca in questione, archiviata dall'*Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, DHHS*, ed approvata per l'ampio uso federale da quell'Ufficio. Quando l'esistenza di una Garanzia approvata dal *DHHS* è accettata al posto di richiedere la sottomissione di una [nuova] Garanzia, i rapporti (non le certificazioni) richiesti da questo regolamento che devono essere fatti ai capi di Dipartimento e Agenzie dovranno essere fatti anche all'*Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, DHHS*.

(b) I Dipartimenti e Agenzie condurranno o finanzieranno la ricerca coperta da questi regolamenti solo se fornirà questa Garanzia approvata come richiesto in questa Sezione e solo se l'Istituzione può certificare ai capi di Dipartimento o Agenzie che la ricerca è stata esaminata e approvata da un *IRB (Institutional Review Board)* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) costituito allo scopo e che sarà sottoposto a revisioni periodiche da parte dell'*IRB*. Garanzie applicabili a ricerche finanziate o condotte a livello federale dovranno contenere almeno:

(1) una dichiarazione sui principi che governano l'Istituzione nello scarico delle responsabilità per proteggere i diritti e il benessere dei soggetti umani della ricerca condotta nella o finanziata dalla Istituzione, senza considerare se la ricerca è coperta dai regolamenti federali. Questa può includere un codice esistente appropriato, dichiarazione o affermazione dei principi etici, o una frase formulata dalla Istituzione stessa. Questa richiesta non esercita il diritto di prelazione di questo regolamento applicabile a ricerche regolate o finanziate dal Dipartimento o Agenzia e non deve essere applicabile a nessuna ricerca esentata o derogata in conformità a quanto disposto dal § 101(b) o (i);

(2) designazione di uno o più *IRB* creati in accordo con i requisiti specifici di questo regolamento e per le quali vengono presi provvedimenti per spazi di incontro e personale sufficiente a sostenere la revisione dell'*IRB* e le esigenze di

tenere l'archivio;

(3) una lista dei membri identificati da nome, qualifiche ottenute, capacità di rappresentanza; indicazioni di esperienza quali certificazioni d'ufficio, autorizzazioni, ecc. e ogni qualsivoglia altro titolo che serva a descrivere i contributi anticipati al capo di ciascun membro alle deliberazioni dell'*IRB*; ogni altro impiego o altre relazioni tra i membri e l'Istituzione; per esempio: impiegati a tempo pieno, impiegati a tempo parziale, membri di comitati o uffici di Governo, possessori di titoli, consulenti pagati o non pagati. Cambiamenti nella composizione dell'*IRB* dovranno essere riportati al capo del Dipartimento o Agenzia, se in accordo con il §46.103(a) di questo regolamento, non è accettata l'esistenza di una Garanzia approvata dal *DHHS*. In questo caso cambiamenti nella composizione dell'*IRB* dovranno essere riportati *all'Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, DHHS*.

(4) procedure scritte che l'*IRB* seguirà:

(i) per condurre e per continuare le sue ricerche e per riportare le sue scoperte e le azioni al ricercatore e all'Istituzione;

(ii) per determinare quali progetti richiedano una revisione con una frequenza superiore alla periodicità annuale e quali progetti necessitino verifiche da fonti diverse da quelle dei ricercatori che nessun cambiamento materiale si sia verificato prima della revisione dell'*IRB*;

(iii) per assicurare una pronta relazione all'*IRB* di cambiamenti proposti nella ricerca approvata, durante il periodo per il quale l'approvazione dell'*IRB* sia stata data, può non essere iniziata senza la revisione e l'approvazione dell'*IRB* eccezion fatta dove sia necessario eliminare immediato apparente pericolo per il soggetto;

(5) procedure scritte per assicurare un pronto riferre all'*IRB*, ai funzionari preposti dell'Istituzione e ai capi del Dipartimento o Agenzia, di (i) ogni problema non previsto che coinvolge i rischi per i soggetti o altre persone oppure ogni grave o continua non rispondenza con questo regolamento oppure le richieste o determinazioni dell'*IRB* e (ii) ogni sospensione o termine dell'approvazione dell'*IRB*.

(c) La Garanzia dovrà essere eseguita da una persona fisica autorizzata ad agire per l'Istituzione e ad assumere da parte dell'Istituzione gli obblighi derivanti da queste regole e che potranno essere rese in forma e maniera tale così come il capo di Dipartimento o Agenzia prescrive.

(d) Il capo di Dipartimento o Agenzia valuterà tutte le Garanzie sottomesse in accordo con questo regolamento attraverso quei funzionari e impiegati del capo o Agenzia e quegli esperti e consulenti ingaggiati a questo scopo come il capo di Dipartimento o Agenzia ritiene essere appropriato. La valutazione del capo di Dipartimento o Agenzia terrà in considerazione l'adeguatezza dell'*IRB* proposto alla luce dello scopo previsto delle attività di ricerca dell'Istituzione e i tipi di popolazione di soggetti che probabilmente sono coinvolte, l'appropriatezza della proposta iniziale e le procedure continue di revisione alla luce dei rischi probabili e dell'ampiezza e della complessità dell'Istituzione.

(e) Sulla base di queste valutazioni il Ministro può approvare o disapprovare la Garanzia o entrare in negoziazione per svilupparne una approvabile. Il capo di Dipartimento o Agenzia può anche limitare il periodo durante il quale ogni particolare Garanzia approvata o classi di garanzie approvate possono rimanere efficaci o altrimenti condizionare o restringere l'approvazione.

(f) E' richiesta certificazione quando la ricerca è finanziata da un Dipartimento o Agenzia federale e non altrimenti esentato o derogato in conformità a quanto disposto dal §46.101(b) o (i). Una Istituzione con una Garanzia approvata dovrà certificare che ogni domanda o proposta di ricerca coperta dalla Garanzia e dal §46.103 di questo regolamento è stata revisionata ed approvata dall'*IRB*. Tale certificazione deve essere sottomessa con la domanda o proposta o da una data successiva tale che può essere prescritta dal Dipartimento o Agenzia al quale la domanda o proposta è sottoposta. A nessuna condizione la ricerca coperta dal §46.103 di questo regolamento sarà finanziata prima del ricevimento della certificazione che la ricerca è stata revisionata ed approvata dall'*IRB*. Istituzioni senza una Garanzia approvata che copra la ricerca dovranno certificare entro 30 giorni dal ricevimento della richiesta di tale certificazione dal Dipartimento o Agenzia che la domanda o proposta è stata approvata dall'*IRB*. Se la certificazione non è sottomessa entro questo tempo limite, la domanda o proposta può essere rimandata all'Istituzione.

§ 46.104 [Sezione Riservata]

§ 46.105 [Sezione Riservata]

§ 46.106 [Sezione Riservata]

§ 46.107. Composizione dell'*IRB* (*Institutional Review Board*) [Comitato di Revisione dell'Istituzione]

(a) Ogni *IRB* dovrà essere composto da almeno 5 membri, con varie competenze per promuovere una completa ed adeguata revisione delle attività di ricerca comunemente condotta dalla Istituzione.

L'*IRB* dovrà essere sufficientemente qualificato attraverso l'esperienza e la capacità dei suoi membri e la diversità di sostrato culturale dei suoi membri, comprese le considerazioni sui retroterra etnici e culturali e la sensibilità ad argomenti come attitudine di comunità, per promuovere considerazione per le sue [attività di] consulenza e opinione nella salvaguardia dei diritti e del benessere dei soggetti umani. In aggiunta al possedere le competenze professionali necessarie per revisionare attività di ricerca specifiche, l'*IRB* dovrà essere in grado di accertare l'accettabilità della ricerca proposta nei termini di incarichi e regolamenti istituzionali, legge applicabile, e modelli deontologici e pratica professionali. L'*IRB* dovrà comunque comprendere persone che hanno conoscenze in queste aree. Se un *IRB* regolarmente revisiona ricerche che coinvolgono una categoria vulnerabile di soggetti, quali bambini, detenuti, donne in stato di gravidanza o persone disabili handicappate o mentalmente disabili, dovrà essere considerata l'inclusione di uno o più individui che hanno conoscenza ed esperienza nel

lavorare con questi problemi.

(b) Sarà fatto ogni sforzo non discriminatorio per assicurare che nessun *IRB* sia composto interamente da uomini o interamente da donne, e che comprende la considerazione dell'Istituzione di persone qualificate di entrambi i sessi, cosicché nessuna selezione sia fatta nell'*IRB* riguardo al genere. Nessun *IRB* dovrebbe essere costituito interamente da membri di una [sola] professione.

(c) Ogni *IRB* dovrebbe includere almeno un membro il cui principale interesse sia in aree scientifiche ed almeno un membro il cui principale interesse sia in aree non scientifiche.

(d) Ogni *IRB* dovrebbe includere almeno un membro che non sia affiliato con l'Istituzione e che non sia parente diretto o familiare di una persona che fa parte dell'Istituzione.

(e) Nessun *IRB* può avere un membro partecipante alla revisione iniziale o successiva di nessun progetto nel quale il membro abbia conflitti di interesse tranne che fornire informazioni richieste dall'*IRB*.

(f) Un *IRB* può, a sua discrezione, invitare le persone fisiche con competenze in aree speciali ad assistere nella revisione di materie complesse che richiedono esperienza oltre o in aggiunta a quelle richieste dall'*IRB*. Questi individui possono non votare con l'*IRB*.

§ 46.108 Funzioni e compiti dell'*IRB*

Allo scopo di rispondere ai requisiti di questo regolamento, ogni *IRB* dovrà:

(a) seguire procedure scritte [di revisione] nello stesso dettaglio come descritto nel §46.103(b)(4) e, fino al limite richiesto dal § 46.103(b)(5);

(b) tranne quando è usata una procedura veloce di revisione (vedi § 46.110) la revisione della ricerca proposta [è effettuata] ad incontri convenuti ai quali è presente la maggioranza dei membri dell'*IRB*, compreso almeno un membro il cui principale interesse sia in aree non scientifiche. Affinchè la ricerca sia approvata, essa dovrà ricevere l'approvazione della maggioranza di quei membri presenti all'incontro.

§ 46.109 Revisione della ricerca da parte dell'*IRB*

(a) Un *IRB* dovrà revisionare ed avere autorità ad approvare, richiedere modificazioni all'interno (per una approvazione sicura) oppure dovrà disapprovare tutte le attività di ricerca soggette a questi regolamenti.

(b) Ogni *IRB* dovrà richiedere che l'informazione data ai soggetti come parte del consenso informato è in accordo con il §46.116. L'*IRB* può richiedere che l'informazione in aggiunta a quella specificamente menzionata nel §46.116, sia data ai soggetti quando nel giudizio dell'*IRB* l'informazione aggiungerebbe di gran lunga [benefici] alla protezione dei diritti e del benessere dei soggetti .

(c) Ogni *IRB* dovrà richiedere documentazione del consenso informato e può derogare dal richiedere documentazione in accordo con il § 46.117.

(d) Un *IRB* dovrà notificare ai ricercatori e all'Istituzione per iscritto le sue decisioni riguardo l'approvazione o la disapprovazione dell'attività di ricerca proposta, o le modificazioni richieste per una approvazione sicura dell'attività di ricerca da parte dell'*IRB*. Se l'*IRB* decide di disapprovare l'attività di ricerca, esso dovrà includere nelle

sue notificazioni scritte una motivazione delle ragioni delle sue decisioni e dare al ricercatore una opportunità di rispondere oralmente o per iscritto.

(e) Un *IRB* dovrà condurre continue revisioni della ricerca coperta da questo regolamento ad intervalli appropriati al livello di rischio ma non meno di una volta all'anno e dovrà avere autorità ad osservare o ad ottenere che una terza parte osservi il progetto di consenso e la ricerca.

§ 46.110. Procedure di revisione celeri per certi tipi di ricerche che comportano solo un rischio minimo e per cambiamenti minimi nella ricerca approvata.

(a) Il Ministro [del *Department*] *HHS*, ha creato e pubblicato come Notifica nel *Federal Register*, un elenco di categorie di ricerca che possono essere revisionate dall'*IRB* attraverso una procedura di revisione celere. L'elenco verrà emendato, come necessario, dopo consultazione con altri dipartimenti o Agenzie, attraverso periodiche ripubblicazioni nel *Federal Register* da parte del Ministro dell'*HHS*.

Una copia della lista è disponibile da parte dell'*Office for Protection from Research Risks, National Institutes of Health, DHHS, Bethesda, Maryland 20892*.

(b) Un *IRB* può usare procedure veloci di revisione per revisionare alcune o entrambe le seguenti:

(1) alcune o tutte le ricerche che appaiono nella lista e che i revisori ritengono che comportino solo un rischio minimo,

(2) cambiamenti minori nella ricerca precedentemente approvata durante il periodo (per un anno o meno) per il quale l'approvazione è autorizzata.

In conformità a quanto disposto da una procedura di revisione rapida, la revisione può essere effettuata dal presidente dell'*IRB* o da uno o più revisori con esperienza designati dal presidente tra i membri dell'*IRB*. Nel rivedere la ricerca i revisori possono esercitare tutta l'autorità dell'*IRB* tranne che i revisori non possono disapprovare la ricerca. Una attività di ricerca può essere disapprovata solo dopo la revisione in accordo con procedure non veloci enunciate nel § 46.108 (b).

(c) Ogni *IRB* che utilizza una procedura di revisione veloce dovrà adottare un metodo per tenere aggiornati tutti i membri delle proposte di ricerca che sono state approvate secondo tale procedura.

(d) Il capo di Dipartimento o Agenzia può restringere, sospendere o terminare o scegliere di non autorizzare l'uso da parte dell'Istituzione o dell'*IRB* della procedura di revisione veloce.

§ 46. 111. Criteri per l'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*.

(a) Al fine di approvare la ricerca fissata da questi regolamenti l'*IRB* dovrà determinare che tutte i requisiti seguenti siano soddisfatti:

(1) i rischi per il soggetto sono ridotti al minimo,

(i) usando procedure che siano consistenti con disegni di sondaggio della richiesta e che non necessariamente espongano i soggetti a rischio; e

(ii) ogniqualvolta appropriato usando procedure già attuate sui soggetti per scopi terapeutici o diagnostici;

(2) i rischi per i soggetti sono ragionevoli in relazione ai benefici anticipati, se ne

esistono per quei soggetti e per l'importanza delle conoscenze che ci si può ragionevolmente attendere per giungere ad un risultato. Valutando i rischi e i benefici l'*IRB* dovrebbe considerare solo quei rischi e benefici che possono derivare dalla ricerca (comunque vanno distinti i rischi e i benefici della terapia che i soggetti riceverebbero anche non partecipando alla ricerca). L'*IRB* non dovrebbe considerare i possibili effetti a lungo raggio derivanti dall'applicare le conoscenze ottenute nella ricerca (per esempio gli effetti possibili della ricerca sulla politica pubblica) come [compresi] tra quei rischi della ricerca che ricadono entro il limite della sua responsabilità;

(3) la selezione dei soggetti deve essere equivalente. Nel fare questa valutazione l'*IRB* dovrà tenere in considerazione le proposte della ricerca e l'ambiente nel quale la ricerca verrà condotta e dovrà essere particolarmente a conoscenza dei problemi speciali della ricerca che coinvolge popolazioni vulnerabili, quali bambini, detenuti, donne in stato di gravidanza, persone mentalmente disabili, o persone economicamente o educativamente svantaggiate;

(4) il consenso informato dovrà essere fornito da ogni soggetto eventuale o dai rappresentanti legalmente autorizzati in accordo con e fino al limite richiesto dal §46.116;

(5) il consenso informato dovrà essere adeguatamente documentato in accordo con e fino al limite richiesto dal §46.117;

(6) laddove appropriato il piano della ricerca deve fare adeguate previsioni per registrare i dati raccolti per assicurare la sicurezza dei soggetti;

(7) laddove appropriato, vi sono previsioni adeguate per proteggere la riservatezza dei soggetti e per mantenere la confidenzialità dei dati.

(b) Quando alcuni o tutti i soggetti è probabile che siano vulnerabili alla coercizione o sotto l'indebita coartazione della volontà, quali bambini, detenuti, donne in stato di gravidanza o persone mentalmente disabili o persone svantaggiate economicamente o educativamente, salvaguardie ulteriori sono state incluse nello studio per proteggere i diritti ed il benessere di questi soggetti.

§ 46.112 Revisione da parte dell'Istituzione

La ricerca coperta da questo regolamento che è stata approvata da un *IRB* può essere soggetta a ulteriore appropriata revisione e approvazione o disapprovazione da parte dei funzionari dell'Istituzione. Comunque, quei funzionari possono non approvare la ricerca se essa non è stata approvata da un *IRB*.

§ 46.113 Sospensione o termine dell'approvazione della ricerca da parte dell'*IRB*.

Un *IRB* dovrà avere autorità a sospendere o terminare l'approvazione della ricerca che non viene condotta in accordo con le richieste dell'*IRB* o che è stata associata con un inatteso grave pericolo per il soggetto. Ogni sospensione o termine dell'approvazione dovrà contenere [al suo interno]una spiegazione dei motivi dell'azione dell'*IRB* e dovrà essere riferita tempestivamente al ricercatore, ai funzionari competenti dell'Istituzione ed al capo di Dipartimento o Agenzia.

§ 46.114 Ricerche in cooperazione

Progetti di ricerca in cooperazione sono quei progetti coperti da queste regole che coinvolgono più di una Istituzione. Nella conduzione di un progetto di ricerca in cooperazione, ogni Istituzione è responsabile della salvaguardia dei diritti e del benessere dei soggetti umani e della osservanza di questo regolamento. Con l'approvazione del capo di Dipartimento o Agenzia, una Istituzione che partecipa in un progetto di cooperazione, può entrare in una intesa di revisione congiunta, riferirsi alla revisione di un altro *IRB* qualificato o effettuare intese simili per evitare la duplicazione degli sforzi.

§ 46.115. RegISTRAZIONI dell'IRB

(a) Una Istituzione, o laddove più adatto un *IRB*, dovrà preparare e mantenere adeguata documentazione delle attività dell'*IRB* comprese le seguenti:

- (1) copia di tutte le proposte di ricerca revisionate, delle valutazioni scientifiche, se ce ne sono, che accompagnano le proposte, i documenti approvati dagli esempi di consenso, i rapporti degli avanzamenti sottoposti dai ricercatori e i rapporti dei danni ai soggetti;
- (2) copia di tutti i verbali delle riunioni dell'*IRB* che dovrebbero essere dettagliati sufficientemente a dimostrare la frequentazione degli incontri; le azioni intraprese dall'*IRB*; il voto su queste azioni incluso il numero dei votanti pro, contro e astenuti e un riassunto scritto della discussione degli argomenti controversi e la loro risoluzione; le basi per richiedere cambiamenti nella ricerca o per disapprovare [la ricerca stessa];
- (3) registrazioni delle continue attività di revisione;
- (4) copia di tutta la corrispondenza tra i membri e i ricercatori;
- (5) una lista dei membri nello stesso dettaglio come descritto nel § 46.103(b)(3);
- (6) procedure scritte per le revisioni dell'*IRB* come descritto nel § 46.103(b)(4) e §46(b)(5);
- (7) affermazioni di nuove scoperte significative fornite ai soggetti come richiesto dal § 46.106(b)(5);

(b) Le registrazioni richieste da questo regolamento devono essere conservate per almeno 3 anni e le registrazioni relative alla ricerca che è condotta dovranno essere conservate per almeno 3 anni dopo il completamento della ricerca. Tutte le registrazioni devono essere accessibili per l'ispezione e la copia da parte dei rappresentanti autorizzati dal Dipartimento o Agenzia a tempi ragionevoli o in modi ragionevoli.

§ 46.116. Requisiti generali per il consenso informato

Eccezion fatta per quanto richiesto altrove in questo regolamento, nessun ricercatore può coinvolgere un soggetto umano quale soggetto nella ricerca coperta da questo regolamento a meno che il ricercatore non abbia ottenuto un consenso informato legalmente valido da parte del soggetto oppure da parte dei rappresentanti legalmente autorizzati del soggetto.

Un ricercatore dovrà ottenere tale consenso solo in circostanze tali che il soggetto eventuale o il suo rappresentante abbiano sufficienti opportunità di considerare se

partecipare o non e minimizzare la possibilità di coercizione o di indebita coartazione della volontà.

L'informazione che è data al soggetto o al suo rappresentante dovrà essere in linguaggio comprensibile per il soggetto o il suo rappresentante.

Nessun consenso informato né orale né scritto può includere un linguaggio giustificativo di discolpa attraverso il quale ogni soggetto o il suo rappresentante viene fatto rinunciare o sembra rinunciare a nessuno dei diritti legali del soggetto o libera/scarica il ricercatore, lo *sponsor*, l'Istituzione o il suo agente da responsabilità di negligenza.

(a) Elementi base del consenso informato

Eccezion fatta per quanto richiesto nel Paragrafo (c) o (d) di questa Sezione nell'ottenere il consenso informato dovranno essere fornite a tutti i soggetti le seguenti informazioni:

- (1) una dichiarazione che lo studio costituisce una ricerca, una spiegazione dello scopo della ricerca e la durata attesa della partecipazione del soggetto, una descrizione delle procedure da seguire, una identificazione di tutte le procedure che sono sperimentali;
- (2) una descrizione di ogni ragionevole rischio o inconveniente che può accadere al soggetto;
- (3) una descrizione di tutti i benefici per il soggetto o altri che possono ragionevolmente essere attesi dalla ricerca;
- (4) una divulgazione delle appropriate procedure o terapie alternative, se ce ne sono, che possano essere vantaggiose per il soggetto;
- (5) una frase che descrive il grado, qualora vi sia, al quale la confidenzialità delle registrazioni identificanti il soggetto si atterrà;
- (6) per ricerche che comportano rischi più che minimi, una spiegazione se vi sia un compenso e una spiegazione se vi siano trattamenti medici disponibili nel caso si verificano danni e, in tal caso, in che cosa consistono o se possono essere ottenute altre informazioni;
- (7) una spiegazione di chi contattare per avere risposta a domande pertinenti circa la ricerca e i diritti dei soggetti della ricerca, e chi contattare nel caso di danni correlati alla ricerca per i soggetti;
- (8) una dichiarazione che la partecipazione è volontaria, che il rifiuto a partecipare non implicherà nessuna penale o perdita di beneficio a cui il soggetto avrebbe diritto, e che il soggetto può interrompere la sua partecipazione in qualsiasi momento senza penale o perdita dei benefici a cui il soggetto è altrimenti indirizzato.

(b) Ulteriori elementi del consenso informato. Quando necessario, dovranno essere forniti ad ogni soggetto uno o più dei seguenti elementi di informazione:

- (1) una esposizione che il trattamento particolare o la procedura possono costituire rischi che sono normalmente imprevedibili per il soggetto (o l'embrione o il feto se il soggetto è o può essere in stato di gravidanza);
- (2) circostanze anticipate nelle quali la partecipazione del soggetto può essere interrotta dal ricercatore senza riguardo al consenso del soggetto;
- (3) ogni costo ulteriore che può derivare al soggetto dalla sua partecipazione

alla ricerca;

(4) le conseguenze della decisione del soggetto di abbandonare la ricerca e le procedure per un tranquillo arrivare al termine della partecipazione del soggetto;

(5) dovrà essere fornita al soggetto una dichiarazione che significative nuove scoperte si sono ottenute che possono essere correlate alla volontà del soggetto di continuare la sua partecipazione;

(6) il numero approssimativo di soggetti che lo studio coinvolge.

(c) un *IRB* può approvare una procedura di consenso che non include, o che altera, alcuni degli elementi di consenso informato enunciati sopra, o derogare dalla richiesta ad ottenere il consenso informato a condizione che l'*IRB* trovi e documenti che:

(1) la ricerca o il progetto di dimostrazione deve essere condotto da o è soggetto all'approvazione dei funzionari del Governo di Stato o locale ed è designato a studiare, valutare o altrimenti esaminare:

(i) programmi di pubblico beneficio o servizio;

(ii) procedure per ottenere benefici o servizi coperti da questi programmi;

(iii) possibili cambiamenti nei o alternative a quei programmi o procedure; o

(iv) possibili cambiamenti nei metodi o livelli di pagamento per benefici o servizi coperti da questi programmi; e

(2) la ricerca non potrebbe praticamente essere condotta senza la deroga o l'alterazione.

(d) Un *IRB* può approvare la procedura di consenso che non include, o che altera, alcuni o tutti gli elementi del consenso informato enunciati sopra o derogare alle richieste ad ottenere il consenso informato a condizione che l'*IRB* provi e documenti che:

(1) la ricerca comporta solo un minimo rischio per il soggetto;

(2) la deroga o l'alterazione non inficierà i diritti e il benessere dei soggetti;

(3) la ricerca non potrebbe praticamente essere condotta senza la deroga o l'alterazione; e

(4) quando opportuno, i soggetti verranno forniti delle informazioni pertinenti aggiuntive dopo la partecipazione.

(e) I requisiti del consenso informato [fissati] in questi regolamenti non devono essere intesi [come volti] a superare alcuna legge federale, di Stato o locale applicabile [in quell'ambito] che richieda un supplemento di informazioni che devono essere fornite allo scopo di rendere il consenso informato legalmente efficace.

(f) Niente in questi regolamenti è inteso a limitare l'autorità di un medico a fornire cure mediche di emergenza, fino al limite che al medico è permesso di fare così in conformità a quanto disposto da adatte leggi federali, di Stato o locali.

(Approvato dall'*Office of Management and Budget* sotto il Numero di Controllo 9999-0020).

§ 46.117 Documentazione del consenso informato.

(a) Eccezion fatta per quanto previsto nel Paragrafo (c) di questa Sezione, il consenso informato dovrà essere documentato dall'uso di un modulo di consenso scritto approvato dall'*IRB* e firmato o dal soggetto o dal rappresentante legalmente autorizzato del

soggetto. Una copia dovrà essere data alla persona che firma il modulo.

(b) Eccezion fatta per quanto previsto nel Paragrafo (c) di questa Sezione, il modulo del consenso può essere uno dei seguenti:

(1) un documento scritto di consenso che comprenda gli elementi del consenso informato richiesti dal §46.116. Questo modulo può essere letto dal soggetto o dal rappresentante legalmente autorizzato del soggetto, ma in ogni caso il ricercatore dovrà dare al soggetto o al rappresentante legale del soggetto l'adeguata opportunità di leggerlo prima che sia firmato; o

(2) una «forma breve» di documento di consenso scritto che afferma che gli elementi del consenso informato richiesto dal § 46.116 sono stati presentati oralmente al soggetto o al rappresentante legalmente autorizzato del soggetto. Quando viene usato questo metodo, vi dovrà essere una testimonianza alla presentazione orale. Inoltre, l'*IRB* dovrà approvare un riassunto scritto di cosa deve essere detto al soggetto o al suo rappresentante. Solo la forma breve stessa dovrà essere firmata dal soggetto o dal suo rappresentante legale. Comunque, la persona che dà testimonianza dovrà firmare sia la forma breve che una copia del riassunto, e la persona che realmente ottiene il consenso dovrà firmare una copia del riassunto. Una copia del riassunto dovrà essere data al soggetto o al suo rappresentante, in aggiunta alla copia della «forma breve».

(c) Un *IRB* può derogare dalla necessità per il ricercatore di ottenere un modulo di consenso firmato per alcuni o tutti i soggetti qualora trovi una delle due:

(1) che l'unica registrazione che lega il soggetto alla ricerca è il documento di consenso e il rischio principale sarebbe un danno potenziale risultante in una rottura di confidenzialità. Ad ogni soggetto sarà chiesto se egli voglia la documentazione che lo lega alla ricerca, e la scelta del soggetto sarà tassativa;

(2) che la ricerca presenta solo un minimo rischio di danno al soggetto e non implica nessuna procedura per la quale il consenso scritto è normalmente richiesto al di fuori del contesto della ricerca.

Nei casi nei quali si deroghi dalla necessità di documentazione, l'*IRB* può richiedere che il ricercatore fornisca i soggetti di una esposizione scritta che riguarda la ricerca.

(Approvato dell'Office of Management and Budget sotto il Numero di Controllo 9999-0020)

§ 46.118 Domande e proposte che mancano di piani definiti per il coinvolgimento dei soggetti umani

Alcuni tipi di domande per sovvenzioni, accordi di cooperazione, o contratti vengono sottoposti ai Dipartimenti o Agenzie con la cognizione che i soggetti possono essere coinvolti all'interno del periodo di finanziamento anche se i piani definiti non dovrebbero essere normalmente specificati nella domanda o proposta. Queste [domande] includono attività quali sovvenzioni di tipo istituzionale laddove la selezione dei progetti specifici è responsabilità dell'Istituzione; sovvenzioni all'addestramento per la ricerca laddove si debbano ancora scegliere le attività che coinvolgono i soggetti; e progetti nei quali il coinvolgimento di soggetti umani dipenderà dal completamento di strumenti, da precedenti studi sugli animali, o da purificazione di composti. Queste

domande non devono essere revisionate da un *IRB* prima che possa essere effettuato un riconoscimento. Comunque, tranne per ricerche descritte nel § 46.101(b) o (i), nessun soggetto umano può essere coinvolto in un progetto sostenuto da questi giudizi fino a che il progetto non sia stato revisionato ed approvato dall'*IRB*, come contemplato in questi regolamenti, e le certificazioni [non siano state] sottoposte, dall'Istituzione, al Dipartimento o Agenzia.

§ 46.119 Ricerche intraprese senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani.

Nel caso che la ricerca (condotta o finanziata dal Dipartimento) sia intrapresa senza l'intenzione di coinvolgere soggetti umani, ma venga in seguito proposto di usare soggetti umani nella ricerca, la ricerca dovrà prima essere riveduta e approvata da un *IRB*, come richiesto in questi regolamenti, una certificazione [deve essere] sottoposta, da parte dell'Istituzione, al Dipartimento o Agenzia, e [deve essere] data approvazione finale ai cambiamenti proposti dal Dipartimento o Agenzia.

§ 46.120 Valutazione e disposizione di domande e proposte per ricerche che devono essere condotte o finanziate da un Dipartimento o Agenzia Generale

(a) Il Dipartimento o Agenzia valuterà tutte le domande e proposte che coinvolgono i soggetti umani sottoposte al Dipartimento o Agenzia attraverso quei funzionari ed impiegati del Dipartimento o Agenzia e quegli esperti e consulenti che il Ministro ritiene essere appropriati. Questa valutazione terrà in considerazione i rischi per i soggetti, l'adeguatezza della protezione contro questi rischi, i benefici potenziali della ricerca proposta per i soggetti o altri, e l'importanza delle conoscenze ottenute o che devono essere ottenute.

(b) Sulla base di questa valutazione, il Dipartimento o Agenzia può approvare o disapprovare le domande o proposte, o entrare in negoziazione per svilupparne una approvabile.

§ 46.121 [Sezione Riservata]

§ 46.122 Uso dei finanziamenti federali

I finanziamenti federali amministrati da un Dipartimento o Agenzia non possono essere spesi per ricerche che coinvolgono i soggetti umani a meno che non siano state soddisfatte i requisiti di questi regolamenti.

§ 46.123 Termine precoce dei fondi di ricerca; valutazione delle domande e proposte.

(a) Qualora il capo di Dipartimento o di Agenzia ravvisi che una Istituzione ha materialmente mancato di ottemperare ai termini di questi regolamenti, può richiedere che il Dipartimento o l'Agenzia finanzino qualsiasi [altro] progetto che debba essere terminato o sospeso secondo le modalità previste dai requisiti di un programma applicabile.

(b) Nel prendere decisioni circa il finanziamento di domande o proposte soggette a questi regolamenti il capo di Dipartimento o dell'Agenzia può tenere in considerazione,

in aggiunta a tutte gli altri requisiti di eleggibilità e criteri di programma, fattori quali se il richiedente è stato soggetto a termine o sospensione in conformità a quanto disposto dal Paragrafo(a) di questa Sezione e se il richiedente o la/e persona/e che dirigerebbe/ro o ha/nno diretto gli aspetti scientifici e tecnici di una attività ha/nno nel giudizio del capo del Dipartimento o Agenzia materialmente omesso di declinare la responsabilità per la protezione dei diritti e benessere dei soggetti umani (sia stata o no la ricerca coperta dai regolamenti federali).

§ 46.124 Condizioni

Relativamente ad ogni progetto di ricerca o ogni classe di progetti di ricerca il capo di Dipartimento o Agenzia può imporre condizioni ulteriori prima o al momento del finanziamento quando al giudizio del capo di Dipartimento o Agenzia sono necessarie ulteriori condizioni per la protezione dei soggetti umani.

SOTTOPARTE B - PROTEZIONI ULTERIORI DEL *DHHS* PERTINENTI ALLA RICERCA, SVILUPPO E ATTIVITÀ RELATIVE CHE COINVOLGONO I FETI, LE DONNE IN STATO DI GRAVIDANZA E [CHE IMPLICANO] FERTILIZZAZIONE UMANA *IN VITRO*

Fonte: 40 FR 33528, 8 Agosto 1975; 43 FR 1758, 11 Gennaio 1978; 43 FR 51559, 3 Novembre, 1978.

§ 46.201 Applicabilità

(a) I regolamenti in questa Sottoparte sono applicabili a tutte le autorizzazioni e i contratti del *Department of Health and Human Services* che sostengono ricerca, sviluppo, e attività correlate che interessano: (1) il feto, (2) donne in stato di gravidanza e (3) la fertilizzazione umana *in vitro*.

(b) Niente in questa Sottoparte dovrà essere interpretato nel senso che la rispondenza con le procedure qui elencate in nessun modo renderanno inapplicabili le vigenti leggi di Stato o locali che si fondano su attività coperte da questa Sottoparte.

(c) I requisiti di questa Sottoparte sono in aggiunta a quelli disposti dalle altre Sottoparti di questa Parte.

§ 46.202. Scopo.

E' scopo di questa Sottoparte fornire ulteriori salvaguardie nella revisione delle attività alle quali questa Sottoparte è applicabile per assicurare che essa risponda ai modelli etici appropriati e si riferisca alle importanti necessità della società.

§ 46.203 Definizioni.

Secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Ministro» significa il Ministro del [*Department of*] *Health and Human Services* ed ogni altro funzionario o impiegato del *Department of Health and Human Services (DHHS)* al quale è stata delegata autorità.

(b) «Gravidanza» comprende il periodo di tempo dalla conferma dell'impianto (mediante qualsiasi segno presuntivo di gravidanza, quali mancanza di mestruazioni, o mediante un test di gravidanza accettabile da un punto di vista medico), fino all'espulsione o all'estrazione del feto.

(c) «Feto» significa il prodotto del concepimento dal tempo di impianto (come evidenziato da qualsiasi segno presuntivo di gravidanza, quali mancanza di mestruazioni, o un test di gravidanza accettabile da un punto di vista medico) fino a che è effettuata la determinazione, seguendo l'espulsione o l'estrazione del feto, che è vitale.

(d) «Vitale» riferito al feto significa, essere capace, dopo un parto spontaneo o indotto, di sopravvivere (con l'ausilio di una terapia medica disponibile) fino al punto da mantenere in maniera indipendente il battito cardiaco e la respirazione. Il Ministro può, di tanto in tanto, prendere in considerazione i progressi medici, pubblicare nel *Federal Register* linee guida per assistere nel determinare se un feto è vitale per gli scopi di questa Sottoparte. Se un feto è vitale dopo il parto, è un bambino prematuro.

(e) «Feto non vitale» significa un feto *ex utero* che sebbene vivente, è non vitale.

(f) «Feto morto» significa un feto *ex utero* che non mostra nè battito cardiaco, nè attività respiratoria spontanea, nè movimenti spontanei della muscolatura volontaria, nè pulsazioni del cordone ombelicale (se è ancora attaccato).

(g) «Fertilizzazione *in vitro*» significa ogni fertilizzazione di ovocita umano che si verifica fuori del corpo di una donna, o attraverso la mescolanza del liquido seminale di un donatore umano e di un ovocita o mediante altri mezzi.

§ 46.204. Ethical Advisory Boards (EAB) [Commissioni Etiche Consultive]

(a) Dal Ministro dovranno essere stabilite una o più Commissioni Consultive Etiche. Membri di questa(e) Commissione(i) dovranno essere selezionati affinché la(e) Commissione(i) sia(no) competente(i) a trattare con argomenti medici, legali, sociali, etici e correlati e possano comprendere per esempio, ricercatori scientifici, medici, psicologi, sociologi, educatori, avvocati e studiosi di etica, come pure membri della popolazione in generale. Nessun membro della Commissione può essere un regolare Impiegato a tempo pieno del *Department of Health, Education and Welfare*.

(b) A richiesta del Ministro, la Commissione Consultiva Etica dovrà produrre un parere consistente con le politiche e i requisiti di questa Parte come argomenti etici, che implicano attività soggette a questa Sottoparte, sollevate dalle singole domande o proposte. In aggiunta, a richiesta del Ministro, la Commissione dovrà esprimere un parere come classificare le domande o proposte e le politiche generali, linee guida e procedure.

(c) Una Commissione può stabilire, con l'approvazione del Ministro, classi di applicazioni o proposte che: (1) devono essere sottoposte alla Commissione, o (2) non devono essere sottoposte alla Commissione. Se la Commissione così stabilisce una classe di domande o proposte che devono essere sottoposte, nessuna domanda o proposta all'interno di quella classe può essere finanziata dal Dipartimento o nessun componente di quello fino a che la domanda o proposta sia stata revisionata dalla Commissione e la Commissione non abbia espresso parere sulla sua possibilità di

accettazione da un punto di vista etico.

[(d) Reso nullo il 10 Giugno 1993 (*Public Law 103-43*)]

§ 46.205. Doveri ulteriori degli *Institutional Review Boards (IRB)* (Comitati di Revisione dell'Istituzione) in relazione alle attività che coinvolgono i feti, le donne in stato di gravidanza o [che implicano] fertilizzazione umana *in vitro*.

(a) In aggiunta alle responsabilità prescritte per gli *Institutional Review Boards* (Comitati di Revisione dell'Istituzione) in conformità a quanto disposto dalla Sottoparte A di questa Parte, i Comitati di coloro che fanno la domanda o la proposta dovranno, nel rispetto delle attività soggette a questa Sottoparte, ricoprire i seguenti compiti ulteriori:

(1) fare sì che tutti gli aspetti della attività rispondano ai requisiti di questa Sottoparte;

(2) fare sì che considerazione adeguata sia stata data al modo nel quale i soggetti potenziali saranno selezionati e prove adeguate siano state fatte da chi fa la domanda o la proposta per monitorare il reale processo di consenso informato (per es. attraverso meccanismi tali, se appropriati, quale la partecipazione da parte dell'*Institutional Review Board (IRB)* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) o sostenitori del soggetto nel: (i) supervisionare il processo reale mediante il quale i consensi individuali richiesti da questa Sottoparte siano garantiti o mediante l'approvazione dell'induzione di ogni individuo nella attività o mediante la verifica, forse attraverso campionamento, che le procedure approvate dalla induzione di individui nella attività siano state seguite, e (ii) monitorare i progressi dell'attività ed intervenire, se necessario, attraverso quei passi, quali visite all'attività e valutazioni continue, per determinare se qualche rischio non previsto sia insorto);

(3) assumere altre simili responsabilità che possono essere assegnate dal Ministro.

(b) Nessun riconoscimento può essere conferito fino a che chi fa la domanda o la offerta non ha certificato al Ministro che l'*Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ha prodotto le determinazioni richieste in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione e il Ministro non ha approvato queste determinazioni, come richiesto nel § 46.120 della Sottoparte A di questa Parte.

(c) Chi fa la domanda o la proposta per chiedere sostegno per le attività proposte da questa Sottoparte deve fornire la designazione di un *IRB* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) soggetto alla approvazione da parte del Ministro, laddove nessuno di tali Comitati sia stato istituito in conformità a quanto disposto dalla Sottoparte A di questa Parte.

§ 46.206 Limitazioni generali

(a) Nessuna attività alla quale questa Sottoparte è applicabile può essere intrapresa a meno che:

(1) siano stati completati studi su animali e persone non in gravidanza;

(2) tranne che lo scopo di questa attività sia rispondere alle necessità di salute della madre o del feto particolare, il rischio per il feto sia minimo e, in tutti i

casi, vi sia il minimo rischio possibile per raggiungere gli obiettivi dell'attività;

(3) soggetti ingaggiati nell'attività non avranno parte in: (i) nessuna decisione nei tempi, metodi e procedure usate per determinare la gravidanza, e (ii) determinare la vitalità del feto al termine della gravidanza; e

(4) nessun cambiamento procedurale che può causare solo un rischio minimo al feto o alla donna in stato di gravidanza verrà introdotto nella procedura per terminare la gravidanza solamente nell'interesse dell'attività.

(b) Nessun incentivo, monetario o di diverso genere, può essere offerto per terminare la gravidanza per gli scopi dell'attività.

[40 FR 33528, 8 Agosto 1975; come emendato al 40 FR 51638. 6 Novembre 1975]

§ 46.207 Attività dirette verso donne in stato di gravidanza quali soggetti.

(a) Nessuna donna in stato di gravidanza può essere coinvolta quale soggetto in una attività coperta da queste Sottoparti a meno che:

(1) lo scopo di questa attività sia rispondere alle necessità di salute della madre ed il feto verrà esposto a stato di rischio solamente per la durata di tempo minima necessaria per rispondere a queste necessità, o

(2) qualora il rischio per il feto sia minimo.

(b) Una attività permessa in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre o il padre sono legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato dopo essere stati completamente informati circa il possibile impatto sul feto, tranne quando il consenso informato del padre non deve essere assicurato se: (1) lo scopo delle attività è rispondere alle necessità di salute della madre; (2) la sua identità o il luogo nel quale si trova non possono essere ragionevolmente accertati; (3) non è ragionevolmente disponibile; o (4) la gravidanza è risultata da stupro.

§ 46.208 Attività dirette verso feti *in utero* quali soggetti.

(a) Nessun feto *in utero* può essere coinvolto quale soggetto in nessuna attività coperta da questa Sottoparte a meno che:

(1) lo scopo della attività sia rispondere alle necessità di salute del feto particolare ed il feto verrà esposto al solo rischio minimo necessario per rispondere a questi requisiti, o

(2) il rischio per il feto imposto dalla ricerca sia minimo e lo scopo della attività sia lo sviluppo di conoscenze biomediche importanti che non possono essere ottenute mediante altri mezzi.

(b) Una attività permessa in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre o il padre siano legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato, tranne quando il consenso del padre non deve essere assicurato nel caso che:

(1) la sua identità o il luogo in cui si trova non possono essere ragionevolmente accertati,

(2) egli non è ragionevolmente disponibile, o

(3) la gravidanza risulta da stupro.

§ 46.209 Attività dirette verso feti *ex utero*, compresi feti non vitali, quali soggetti.

(a) Fino a quando non è stato accertato se un feto *ex utero* è vitale o meno, un feto *ex utero* può non essere coinvolto quale soggetto in una attività coperta da questa Sottoparte a meno che:

- (1) non vi sarà nessun rischio aggiunto per il feto risultante dalla attività, e lo scopo della attività è lo sviluppo di una conoscenza biomedica importante che non può essere ottenuto altrimenti, o
- (2) lo scopo della attività è aumentare la possibilità di sopravvivenza del feto particolare al punto di vivibilità.

(b) Nessun feto non vitale può essere coinvolto quale soggetto in una attività coperta da questa Sottoparte a meno che:

- (1) le funzioni vitali del feto non saranno mantenute artificialmente;
- (2) non saranno impiegate attività sperimentali che per sé stesse farebbero terminare il battito cardiaco o la respirazione del feto; e
- (3) lo scopo dell'attività è lo sviluppo di conoscenze biomediche importanti che non possono essere ottenute altrimenti.

(c) Nel caso che il feto *ex utero* sia trovato essere vitale, può essere incluso quale soggetto nell'attività solo fino al grado permesso da ed in accordo con i requisiti di altre Sottoparti di questa Parte.

(d) Un'attività permessa in conformità a quanto disposto dai Paragrafi (a) o (b) di questa Sezione può essere condotta solo se la madre e il padre siano legalmente competenti ed abbiano dato il loro consenso informato, tranne quando il consenso informato del padre non debba essere assicurato nel caso che:

- (1) la sua identità o il luogo nel quale si trova non possano essere ragionevolmente accertati,
- (2) egli non sia ragionevolmente disponibile, o
- (3) la gravidanza risulti da stupro.

§ 46.210 Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale, o la placenta.

Attività che coinvolgono il feto morto, materiale fetale macerato o cellule, tessuti, o organi escissi da un feto morto dovranno essere effettuate solo in accordo con ogni legge applicabile di Stato o locale riguardante tali attività.

§ 46.211 Modificazioni o deroghe da requisiti specifici.

In seguito alla richiesta di chi fa domanda o proposta (con l'approvazione del suo *Institutional Review Board, IRB* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) il Ministro può modificare o derogare dai requisiti specifici di questa Sottoparte, con l'approvazione della Commissione Etica Consultiva dopo una eventuale discussione generale come la Commissione Etica Consultiva considera appropriato nel caso particolare. Nel prendere tali decisioni, il Ministro considererà se i rischi per il soggetto sono superati per importanza dall'insieme dei benefici per il soggetto [stesso] e [altresi considererà se] l'importanza delle conoscenze così ottenute sia tale da garantire tali modifiche o deroghe e [considererà] se tali benefici non possano essere ottenuti se non attraverso una modifica o un deroga. Ognuna di tali modifiche o deroghe sarà pubblicata

come notifica nel *Federal Register*.

SOTTOPARTE C - ULTRIORI PROTEZIONI DEL *DHHS* PERTINENTI ALLE RICERCHE BIOMEDICHE E COMPORTAMENTALI CHE COINVOLGONO DEI DETENUTI QUALI SOGGETTI [DI STUDIO].

[Fonte: 43 FR 53655, 16 Novembre 1978]

§ 46.301 Applicabilità

(a) I regolamenti in questa Sottoparte sono applicabili a tutte le ricerche biomediche e comportamentali condotte o finanziate dal *Department of Health, Education and Welfare* e che coinvolgono i detenuti quali soggetti.

(b) Niente in questa Sottoparte indica che la rispondenza alle procedure enunciate qui di seguito autorizzi la ricerca che coinvolga i detenuti quali soggetti, fino al punto che tale ricerca conosca un limite/sbarramento rappresentato da vigenti leggi di Stato o locali.

(c) I requisiti di questa Sottoparte sono in aggiunta a quelli imposti sotto le altre Sottoparti di questa parte.

§ 46.302 Scopo

Poiché i detenuti possono essere [sottoposti], a causa della loro detenzione, ad un regime di sorveglianza che può limitare la loro capacità di prendere una decisione realmente volontaria e senza coercizione se partecipare o no come soggetti della ricerca, lo scopo di questa Sottoparte è fornire ulteriori strumenti di tutela per la protezione dei detenuti coinvolti in attività alle quali questa Sottoparte è applicabile.

§ 46.303 Definizioni

Secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Ministro» significa il Ministro del [*Department of*] *Health and Human Services* ed ogni altro funzionario o impiegato del *Department of Health and Human Services* al quale è stata delegata autorità.

(b) «*DHHS*» significa *Department of Health and Human Services*.

(c) «Detenuto» significa ogni individuo involontariamente confinato o detenuto in istituzioni di pena. Il termine è inteso a comprendere individui confinati in una Istituzione in conformità a quanto disposto da un Codice Penale o Civile, individui detenuti in altri ambienti o procedure di committenza che forniscono alternative alla prosecuzione penale o all'incarcerazione in una Istituzione penale, e individui detenuti sotto accusa, processo o sentenza.

(d) «Rischio minimo» è la probabilità e la grandezza di un danno fisico o psicologico che è normalmente incontrato nella vita quotidiana, o nella routine delle [visite] mediche, odontoiatriche o degli esami psicologici delle persone sane.

(7) laddove il Comitato ritiene che ci può essere la necessità per l'esame della sorveglianza o la cura dei partecipanti dopo la fine della loro partecipazione, adeguate rassicurazioni devono essere fatte per tale esame o cura, prendendo in considerazione le varie lunghezze dei periodi di detenzione dei singoli detenuti, e per informare i partecipanti di questo fatto.

(b) Il Comitato avrà altri compiti conformemente a quelli che possono essere assegnati dal Ministro.

(c) L'Istituzione dovrà certificare al Ministro, nella forma e nei modi tali che il Ministro può richiedere, che i compiti del Comitato coperti da questa Sezione sono stati eseguiti.

§ 46.306 Attività che coinvolgono i detenuti che sono permesse

(a) La ricerca biomedica o comportamentale condotta o finanziata dal *DHHS* può coinvolgere dei detenuti come soggetti solo se:

(1) l'Istituzione responsabile per la conduzione della ricerca ha certificato al Ministro che l'*Institutional Review Board (IRB)* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ha approvato la ricerca in conformità a quanto disposto dal §46.305 di questa Sottoparte; e

(2) nel giudizio del Ministro la ricerca proposta implica solamente le seguenti [condizioni]:

(A) studio delle possibili cause, effetti e processi di detenzione, e di comportamento penale, a condizione che lo studio presenti solo un rischio minimo e non più che un disturbo per il soggetto;

(B) studio delle prigioni come strutture istituzionali o dei detenuti come persone incarcerate, a condizione che lo studio presenti solo un rischio minimo e non più che un disturbo per il soggetto;

(C) ricerca sulle condizioni che possano riguardare particolarmente i detenuti come una categoria (per esempio le sperimentazioni vaccinali e le ricerche sull'epatite che sono sempre più frequenti in prigione che altrove; e ricerche sui problemi sociali e psicologici quali alcoolismo, assunzioni di farmaci ed istinti sessuali) a condizione che lo studio possa procedere solo dopo che il Ministro si sia consultato con esperti appropriati inclusi esperti in detenzione, medicina ed etica, e pubblicato notifica, nel *Federal Register*, del suo intento di approvare tale ricerca; o

(D) ricerca sulle pratiche, sia innovative che comunemente accettate, che hanno l'intento e la probabilità ragionevole di migliorare la salute ed il benessere del soggetto. Nei casi nei quali quegli studi richiedano l'assegnazione dei detenuti in una maniera consistente con i protocolli approvati dall'*Institutional Review Board (IRB)* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) ai gruppi di controllo che non possono beneficiare della ricerca, lo studio può procedere solo dopo che il Ministro si sia consultato con gli esperti appropriati, tra cui gli esperti in detenzione, medicina ed etica, e pubblicato notifica, nel *Federal Register*, del suo intento di approvare la ricerca.

(b) Eccezion fatta per quanto previsto nel Paragrafo (a) di questa Sezione, la ricerca

biomedica e comportamentale condotta o finanziata dal *DHHS* non dovrà coinvolgere i detenuti come soggetti.

SOTTOPARTE D - ULTERIORI PROTEZIONI DEL *DHHS* PER I BAMBINI COINVOLTI NELLA RICERCA QUALI SOGGETTI.

[Fonte: 48 FR 9818, 8 Marzo 1983, 56 FR 28032, 18 Giugno 1991]

§ 46.401 A quali fattispecie si applicano questi regolamenti?

(a) Questa Sottoparte si applica a tutte le ricerche che coinvolgono bambini quali soggetti, condotte o finanziate dal *Department of Health and Human Services*:

(1) questo ambito include la ricerca condotta da impiegati del Dipartimento, tranne che ogni capo di una Divisione Operativa del Dipartimento può adottare quelle modifiche non sostanziali, procedurali che possono essere appropriate da un punto di vista amministrativo.

(2) questo ambito inoltre include ricerche condotte o finanziate dal *Department of Health and Human Services* fuori dagli Stati Uniti, ma in appropriate circostanze, il Ministro può in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (i) del § 46.101 della Sottoparte A, derogare dalla applicabilità di alcuni o tutti i requisiti di questi regolamenti per ricerche di questo tipo.

(b) Le esenzioni al § 46.101(b)(1) e (b)(3) fino a (b)(6) sono applicabili a questa Sottoparte. L'esenzione al § 46.101(b)(2) riguardanti test educativi è anche applicabile a questa Sottoparte. Comunque, l'esenzione al § 46.101(b)(2) per ricerche che implicano indagini o procedure di interviste, o osservazioni di comportamento pubblico non si applicano alle ricerche soggette a questa Sottoparte, eccetto per ricerche implicanti osservazioni di comportamento pubblico quando il(i) ricercatore(i) non partecipa(no) nelle attività che devono essere osservate.

(c) Le eccezioni, le aggiunte ed i provvedimenti per chi deroga, come esse appaiono nei Paragrafi da (c) ad (i) del § 46.101 della Sottoparte A sono applicabili a questa Sottoparte.

§ 46.402 Definizioni.

Le definizioni nel § 46.102 della Sottoparte A dovranno essere applicate anche a questa Sottoparte. In aggiunta, secondo l'utilizzo fattone in questa Sottoparte:

(a) «Bambini» sono le persone che non hanno raggiunto l'età legale per acconsentire ai trattamenti o procedure implicate nella ricerca, in conformità a quanto disposto dalla legge vigente nella zona nella quale la ricerca sarà condotta.

(b) «Assenso» significa una dimostrazione esplicita di consenso del bambino a partecipare alla ricerca. La pura mancanza di obiezione non dovrebbe, senza un esplicito consenso, essere interpretato come assenso.

(c) «Permesso» significa l'acconsentire dei minori o del tutore alla partecipazione del loro bambino o pupillo nella ricerca.

(d) «Genitore» significa un genitore biologico o adottivo del bambino.

(e) «Tutore» significa un individuo che è autorizzato in conformità a quanto disposto

dalle vigenti leggi di Stato o locali ad acconsentire alle cure mediche in generale per conto del bambino.

§ 46.403 Compiti dell'IRB

In aggiunta alle altre responsabilità assegnate agli *IRB* coperta da questa Parte, ogni *IRB* dovrà revisionare la ricerca coperta da questa Sottoparte e approvare solo la ricerca che soddisfa le condizioni di tutte le Sezioni applicabili di questa Sottoparte.

§ 46.404 Ricerche che non comportano rischi più grandi di un rischio minimo

Il *DHHS* condurrà o finanzierà le ricerche nelle quali l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un rischio minimo, solo se l'*IRB* ritiene che vengono fatte adeguate rassicurazioni per sollecitare il consenso dei bambini ed il permesso dei loro genitori o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.405 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo ma che presentano la prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti.

Il *DHHS* condurrà o finanzierà la ricerca nella quale l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un minimo rischio mediante un intervento o una procedura che offre la prospettiva di un diretto beneficio per il singolo soggetto, o mediante una procedura di monitoraggio che è probabile contribuisca al benessere del soggetto solo se l'*IRB* ritiene che:

- (a) il rischio è giustificato dai benefici anticipati per i soggetti;
- (b) la relazione del beneficio previsto verso il rischio è almeno tanto favorevole per il soggetto quanto presentato dagli approcci alternativi disponibili; e
- (c) rassicurazioni adeguate devono essere fatte per sollecitare il consenso dei bambini ed il permesso dei loro genitori o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.406 Ricerche che comportano rischi più grandi di un rischio minimo e nessuna prospettiva di un beneficio diretto per i singoli soggetti, ma che è verosimilmente producono una conoscenza generalizzabile circa il disturbo o la condizione del soggetto.

Il *DHHS* condurrà o finanzierà la ricerca nella quale l'*IRB* ritiene che per i bambini si presenta solo un minimo rischio mediante un intervento o una procedura che non produca la prospettiva di un beneficio diretto per il singolo soggetto, o mediante una prospettiva di monitoraggio che non è verosimile che contribuisca al benessere del soggetto, solo se l'*IRB* ritiene che:

- (a) il rischio rappresenta un piccolo aumento di un rischio minimo;
- (b) l'intervento o la procedura presentano esperienze per i soggetti che sono ragionevolmente commensurati con quelli inerenti alle loro situazioni mediche, odontoiatriche, psicologiche, sociali o educative reali o attese;
- (c) l'intervento o le procedure probabilmente producono una conoscenza generalizzabile circa la condizione o il disturbo dei soggetti che è di vitale importanza per una conoscenza o miglioramento della condizione o del disturbo dei soggetti; e
- (d) è fatta una rassicurazione adeguata per sollecitare il consenso dei bambini ed il

permesso dei loro parenti o tutori, come enunciato nel § 46.408.

§ 46.407 Ricerche non altrimenti approvabili che presentano una opportunità per comprendere, prevenire, o alleviare un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini.

Il *DHHS* condurrà o finanzierà la ricerca che l'*IRB* non crede che risponda ai requisiti del § 46.404, § 46.405, o § 46.406 solo quando:

(a) l'*IRB* trovi che la ricerca presenta una ragionevole opportunità per una migliore comprensione, prevenzione o attenuazione di un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini; e

(b) il Ministro, dopo consultazione con un gruppo di esperti nelle discipline pertinenti (per es.: scienza, medicina, educazione, etica, legge) e seguendo l'opportunità di una revisione pubblica e commento, ha disposto alternativamente:

(1) o che la ricerca di fatto soddisfa le condizioni dei § 46.404, § 46.405, o §46.406, in quanto applicabili,

(2) o i seguenti:

(i) la ricerca presenta una ragionevole opportunità di migliorare la comprensione, la prevenzione, o l'attenuarsi di un problema grave che influenza la salute o il benessere dei bambini;

(ii) la ricerca sarà condotta in accordo con solidi principi etici;

(iii) rassicurazioni adeguate vengono fatte per sollecitare il consenso dei bambini e il permesso dei loro genitori o tutori come enunciato nel §46.408.

§ 46.408 Requisiti per il permesso dei genitori o dei tutori e per il consenso da parte dei bambini.

(a) In aggiunta alle decisioni richieste in conformità a quanto disposto da altre Sezioni applicabili di questa Sottoparte, l'*IRB* dovrà determinare che requisiti adeguate siano soddisfatti per sollecitare il consenso dei bambini, quando nel giudizio dell'*IRB* i bambini sono capaci di fornire il consenso. Nel determinare se i bambini sono capaci di dare il consenso, l'*IRB* dovrà prendere in considerazione l'età, la maturità, e lo stato psicologico dei bambini coinvolti. Questo giudizio può essere fatto per tutti i bambini che devono essere coinvolti nella ricerca soggetta ad un particolare protocollo, o per ogni bambino come l'*IRB* giudica opportuno. Se l'*IRB* determina che la capacità di alcuni o tutti i bambini è così limitata che essi non possono ragionevolmente essere consultati o che l'intervento o le procedure coinvolte nella ricerca producono una prospettiva di beneficio diretto che è importante per la salute o il benessere dei bambini ed è disponibile solo nel contesto della ricerca, il consenso dei bambini non è una condizione necessaria per il proseguimento della ricerca. Anche quando l'*IRB* determina che i soggetti sono capaci di dare il consenso l'*IRB* può ancora derogare dalla richiesta di consenso sotto circostanze nelle quali il consenso può essere derogato in accordo con il §46.116 della Sottoparte A.

(b) In aggiunta a quanto richiesto dalle determinazioni di altre Sezioni applicabili di questa Sottoparte, l'*IRB* dovrà determinare in accordo con il §46.116 della Sottoparte A.

ed entro i suoi limiti, che assicurazioni adeguate siano fatte per sollecitare l'autorizzazione dei genitori o tutori di ogni bambino. Laddove deve essere ottenuta la autorizzazione dei genitori, l'*IRB* può ritenere sufficiente l'autorizzazione di un solo genitore per le ricerche che devono essere condotte in conformità a quanto disposto dal §46.404 o il §46.405. Quando la ricerca è coperta dal §46.406 e dal §46.407 e il permesso deve essere ottenuto dai genitori, entrambi i genitori devono dare il loro permesso a meno che un genitore non sia deceduto, sconosciuto, incompetente, o non ragionevolmente disponibile o quando solo un genitore abbia responsabilità legale per la cura e la custodia del bambino.

(c) In aggiunta alle condizioni per la deroga contenute nel § 46.116 della Sottoparte A, se l'*IRB* determina che un protocollo di ricerca è proposto per le condizioni o per una popolazione di soggetti per la quale il permesso dei genitori o dei tutori non è un requisito ragionevole per proteggere i soggetti (per esempio, bambini trascurati o seviziati), ciò può derogare la richiesta di consenso nella Sottoparte A di questa Parte e Paragrafo(b) di questa Sezione, a condizione che sia sostituita con un meccanismo appropriato per proteggere i bambini che parteciperanno quali soggetti nella ricerca, e a condizione che la deroga non sia incompatibile con le leggi federali, di Stato o locali. La scelta di un meccanismo appropriato dipenderà dalla natura e dallo scopo delle attività descritte nel protocollo, il rischio di benefici anticipati ai soggetti della ricerca, e la loro età, maturità, stato e condizione.

(d) Il permesso dei genitori o dei tutori dovrà essere documentato in accordo con il §46.117 della Sottoparte A ed entro i suoi limiti.

(e) Quando l'*IRB* stabilisce che è richiesto il consenso, deve anche stabilire tempi e modalità in cui il consenso deve essere documentato.

§ 46.409 Tutele

(a) I bambini che sono sotto la custodia dello Stato o di ogni altra Agenzia, Istituzione, o ente possono essere inclusi nella ricerca approvata in conformità a quanto disposto dal §46.406 o il §46.407 solo se tale ricerca è:

(1) correlata al loro stato di protezione; o

(2) condotta in scuole, campi, ospedali, Istituzioni o simili ambienti nei quali la maggioranza dei bambini coinvolti quali soggetti non sono sotto tutela.

(b) Se la ricerca è approvata in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (a) di questa Sezione, l'*IRB* dovrà dare incarico ad un avvocato per ogni bambino che è un «tutelato», in aggiunta ad ogni altro individuo che agisca da parte del bambino come tutore o *in vece* dei genitori. Un individuo può agire come avvocato per più di un bambino. L'avvocato dovrà essere un individuo che ha la conoscenza e l'esperienza di agire ed accondiscende ad agire negli interessi migliori del bambino per la durata della partecipazione del bambino nella ricerca e che non è associato in alcun modo (tranne nel ruolo di avvocato o membro dell'*IRB*) con la ricerca, il(i) ricercatore(i), o l'ente che è tutore.

ATTIVITA' DI RICERCA CHE POSSONO ESSERE REVISIONATE ATTRAVERSO PROCEDURE DI REVISIONE VELOCI

Le attività di ricerca che coinvolgono solo un minimo rischio e nelle quali il solo coinvolgimento dei soggetti umani cadrà in una o più delle seguenti categorie (condotte attraverso i metodi classici) possono essere revisionate da un *Institutional Review Board* (Comitato di Revisione dell'Istituzione) attraverso la procedura di revisione veloce autorizzata nel § 46.110 CFR Parte 46.

- (1) Raccolta di: capelli e ritagli di unghie, in una maniera non sfigurante; denti decidui; e denti permanenti se la cura per il paziente indica una necessità di estrazione.
 - (2) Raccolta di escreti e di secrezioni esterne, quali sudore, saliva non aspirata mediante cannula, placenta rimossa al parto, e liquido amniotico al momento della rottura delle membrane prima di o durante il travaglio.
 - (3) Registrazione dei dati dei soggetti di 18 anni di età o più grandi usando procedure di *routine* non invasive impiegate in pratiche cliniche. Queste comprendono l'uso di sensori fisici che sono applicati o alla superficie del corpo o a distanza e che non comportano l'ingresso di materia o di quantità di energia sufficiente nel soggetto o una invasione della riservatezza del soggetto. Ciò inoltre comprende quelle procedure quali il pesare, il saggiare l'acuità sensoria, elettrocardiografia, elettroencefalografia, termografia, detenzione di radioattività naturalmente insorgente, ecografia diagnostica ed elettroretinografia. Essa non include l'esposizione a radiazioni elettromagnetiche al di fuori dalla lunghezza del visibile (per esempio, raggi X, microonde).
 - (4) Raccolta di campioni di sangue attraverso puntura venosa, nelle quantità non eccedente 450 millilitri in un periodo di 8 settimane e non più spesso di 2 volte a settimana, da soggetti di 18 anni di età o più vecchi e che sono in buona salute e non in gravidanza.
 - (5) Raccolta di placche dentali sia sopra che sotto-gengivali, a condizione che la procedura non sia più invasiva dell'effettuare la routine profilattica del dente ed il processo sia effettuato in accordo con le procedure profilattiche accettate.
 - (6) Registrazione di voci fatta per scopi di ricerca quali ricerche di difetti di pronuncia.
 - (7) Esercizio moderato fatto da volontari sani.
 - (8) Lo studio di dati, documenti, registrazioni, campioni patologici, o campioni diagnostici esistenti.
 - (9) Ricerca su comportamento individuale o di gruppo, quale studi di percezione, conoscenza, teoria di gioco, o saggi di sviluppo, dove il ricercatore non manipola il comportamento del soggetto e la ricerca non comporterà *stress* per il soggetto.
 - (10) Ricerca su farmaci o invenzioni per i quali non è richiesta una esenzione per un Nuovo Farmaco Sperimentale o una esenzione per una nuova invenzione di ricerca.
- [Fonte: 46 FR 8392, 26 Gennaio 1981]

PUBLIC LAW 103-43
10 Giugno 1993

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
IL *REVITALIZATION ACT* DEL 1993

**TITOLO I - REGOLE GENERALI RIGUARDANTI IL TITOLO IV DELLA
LEGGE DEL SERVIZIO SANITARIO PUBBLICO
SOTTOTITOLO A - LIBERTÀ DI RICERCA**

Parte II - Ricerca sul trapianto di tessuto fetale

SEZIONE 111. ISTITUZIONE DELLE AUTORITÀ

La Parte G del Titolo IV del *Public Health Service Act* [Legge del Servizio Sanitario Pubblico] (42 U.S.C. 289 et seq) è emendato inserendo dopo la Sezione 498 della seguente Sezione:

«RICERCA SUL TRAPIANTO DI TESSUTO FETALE

«Sez. 498A.

(a) STABILIMENTO DI UN PROGRAMMA.-

«(1) IN GENERALE. - Il Ministro può condurre o sostenere la ricerca sul trapianto del tessuto fetale umano per scopi terapeutici.

«(2) FONTE DEL TESSUTO.- Il tessuto fetale umano può essere usato nella ricerca condotta in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (1) senza considerare se il tessuto può essere ottenuto a seguito di un aborto spontaneo o indotto o in seguito ad una nascita di un bambino morto.

«(b) CONSENSO INFORMATO DEL DONATORE.-

«(1) IN GENERALE. - Nella ricerca condotta in conformità a quanto disposto dalla Sottosezione (a), i tessuti umani fetali possono essere usati solo se la donna che fornisce i tessuti produce una dichiarazione, scritta e sottoscritta dalla donna, dichiarando che-

«(A) la donna dona i tessuti fetali per l'uso nella ricerca descritta nella Sottosezione (a);

«(B) la donazione è fatta senza nessuna restrizione riguardante l'identità degli individui che possano essere i riceventi dei trapianti dei tessuti; e

«(C) la donna non è stata informata dell'identità di nessuno di tali individui.

(2) ULTERIORI DICHIARAZIONI.- Nella ricerca condotta in conformità a quanto disposto dalla Sottosezione (a), il tessuto di un feto umano può essere usato solo se il medico che supervisiona riguardo l'ottenimento del tessuto dalla donna coinvolta fa una dichiarazione, resa scritta e sottoscritta dal medico, dichiarando che _

«(A) nel caso di tessuto ottenuto seguendo un aborto indotto,

«(i) il consenso della donna per l'aborto è stato ottenuto prima di richiedere o ottenere il consenso per una donazione del tessuto da usare in una tale ricerca;

«(ii) non è stata fatta nessuna alterazione del tempo, metodo o procedure usate

- per interrompere una gravidanza solamente allo scopo di ottenere il tessuto; e
- «(iii) l'aborto è stato effettuato in accordo ad una legge di Stato in vigore;
- «(B) il tessuto è stato approvato dalla donna in accordo con il Paragrafo (1); e
- «(C) piena rassicurazione è stata fornita alla donna riguardo a:
- «(i) l'interesse del medico, se ve ne è, nella ricerca che deve essere condotta;
 - «(ii) non vi è nessun rischio medico conosciuto per la donna o rischio per la sua riservatezza che potrebbe essere associato con la donazione del tessuto e che sia in aggiunta ai rischi del tipo di quelli associati con la terapia medica del paziente.

(c) CONSENSO INFORMATO DEL RICERCATORE E DEL RICEVENTE.-

Nelle ricerche condotte in conformità a quanto disposto dalla Sottosezione (a), il tessuto umano fetale può essere usato solo se l'individuo con la responsabilità principale a condurre la ricerca in oggetto produce una dichiarazione, scritta e sottoscritta dall'individuo che affermi che l'individuo stesso _

«(1) è a conoscenza che:

- «(A) il tessuto è tessuto fetale umano;
- «(B) il tessuto può essere stato ottenuto a seguito di un aborto spontaneo o indotto o in seguito alla nascita di un bambino morto; e
- «(C) il tessuto è stato donato per scopi di ricerca;

«(2) ha fornito queste informazioni anche agli altri individui che hanno responsabilità riguardo la ricerca;

«(3) prima di ottenere il consenso di un individuo ad essere il ricevente di un trapianto di tessuto, fornirà un ringraziamento scritto del ricevimento di tali informazioni da parte di tale ricevente; e

«(4) non ha avuto parte in nessuna decisione quali tempi, metodi e procedure usate per terminare la gravidanza fatti solamente per gli scopi della ricerca.

«(d) DISPONIBILITA' DELLE DICHIARAZIONI PER L'AUDIT.-

«(1) IN GENERALE.- Nelle ricerche condotte in conformità a quanto disposto dalla Sottosezione (a), i tessuti umani fetali possono essere usati solo se il capo dell'Agenzia o altro ente che conducono la ricerca in oggetto certificano al Ministro che le dichiarazioni richieste sotto la Sottosezione (b)(2) e (c) saranno disponibili per l'*audit* da parte del Ministro.

«(2) CONFIDENZIALITA' DELL'AUDIT.- Ogni *audit* condotto dal Ministro in accordo con il Paragrafo (1) dovrà essere condotto in una maniera confidenziale per proteggere il diritto alla riservatezza degli individui e degli Enti coinvolti in tali ricerche, compresi quegli individui ed Enti coinvolti nella donazione, trasferimento, ricevimento o trapianto di tessuto fetale umano. Riguardo a qualsiasi materiale o informazione ottenuta in accordo a tale *audit*, il Ministro dovrà _

«(A) usare quel materiale o quella informazioni solo per gli scopi di verificare l'accordo con i requisiti di questa Sezione;

«(B) non rivelare o pubblicare tale materiale o informazione, eccetto dove richiesto dalla legge federale, nel qual caso, tale materiale o informazione dovrà

essere codificato in una maniera tale che l'identità di tali individui ed entità sia protetta; e

«(C) non mantenere tale materiale o informazione dopo completamento di tale *audit*, eccetto dove necessario per gli scopi di tale *audit*.

«(e) APPLICABILITA' DELLA LEGGE DI STATO E LOCALE.-

«(1) RICERCA CONDOTTA DAI RICEVENTI ASSISTENZA.- Il Ministro ha facoltà di non fornire il finanziamento per ricerche soggette alla Sottosezione (a) qualora chi fa domanda per l'assistenza finanziaria richiesta non accetti di condurre la ricerca in accordo con le leggi in vigore dello Stato.

«(2) RICERCA CONDOTTA DAL MINISTRO.- Il Ministro può condurre la ricerca in conformità a quanto disposto dalla Sottosezione (a) solo in accordo con le leggi di Stato o locali in vigore.

«(f) RAPPORTO.- Il Ministro dovrà annualmente sottoporre *al Committee of Energy and Commerce della House of Representatives*, e al *Committee on Labor and Human Resources* del Senato, un Rapporto che descrive le attività condotte in conformità a quanto disposto da questa Sezione durante il precedente anno fiscale, compresa una descrizione di se e a quale grado la ricerca coperta dalla Sottosezione (a) sia stata condotta in accordo con questa Sezione.

(g) DEFINIZIONE.- Per gli scopi di questa Sezione, il termine «tessuto umano fetale» significa tessuto o cellule ottenute da un embrione umano morto o da un feto dopo un aborto spontaneo o indotto, o dopo la nascita di un bambino morto.»

SEZIONE 112. REPERIMENTO DI TESSUTO UMANO FETALE: SOLLECITAZIONE O ACCETTAZIONE DI TESSUTO COME DONAZIONE DIRETTA PER L'USO NEL TRAPIANTO

Parte G del Titolo IV del *Public Health Service Act* [Legge del Servizio Sanitario Pubblico], come emendato dalla Sezione 111 di questa Legge, è emendato inserendo dopo la Sezione 498A la seguente sezione:

«PROIBIZIONI RIGUARDANTI I TESSUTI UMANI FETALI

«SEZIONE 498(B.)

«(a) REPERIMENTO DI TESSUTO.- Sarà illegale per qualsiasi persona acquistare, ricevere o altrimenti trasferire coscientemente qualsiasi tessuto fetale umano per una remunerazione rilevante qualora il trasferimento riguardi il commercio fra gli Stati.

«(b) SOLLECITO O ACCETTAZIONE DI TESSUTO COME DONAZIONE DIRETTA PER L'USO NEI TRAPIANTI

Dovrà essere illegale per qualsiasi persona sollecitare o coscientemente acquisire, ricevere o accettare una donazione di tessuto umano fetale allo scopo del trapianto di

tale tessuto in un'altra persona anche se la donazione implica il commercio fra Stati, il tessuto sarà o è ottenuto in seguito ad un aborto spontaneo, e

«(1) la donazione sarà o è fatta in seguito a una promessa all'individuo donatore che il tessuto sarà trapiantato in un ricevente specificato da tale individuo;

«(2) il tessuto donato sarà trapiantato in un parente dell'individuo donatore; o

«(3) la persona che sollecita o coscientemente acquisisce, riceve o accetta la donazione ha fornito una considerazione valida per i costi associati con tale aborto.

«(C) SANZIONI PENALI IN CASO DI TRASGRESSIONI.-

«(1) IN GENERALE.- Qualsiasi persona che viola la Sottosezione (a) o (b) potrà essere multata in accordo con il Titolo 18. del *United State Code*, soggetto al Paragrafo (2), o detenuta per non più di 10 anni, o [subire] entrambe [le pene].

«(2) SANZIONI PENALI APPLICABILI A PERSONE CHE RICEVONO UNA UTILITA' IN DENARO.- Riguardo alla imposizione di una multa in conformità a quanto disposto dal Paragrafo (1), se la persona coinvolta viola la Sottosezione (a) o (b)(3), una multa dovrà essere imposta in una quantità non meno di due volte la quantità della remunerazione valutabile ricevuta.

«(d) DEFINIZIONI.- Per gli scopi di questa Sezione:

«(1) Il termine «tessuto umano fetale» ha il significato dato a tale termine nella Sezione 498A(f).

«(2) Il termine «commercio fra Stati» ha il significato dato a tale termine nella Sezione 201(b) della Legge federale *Food, Drugs and Cosmetic*.

«(3) Il termine «remunerazione valutabile» non include pagamento ragionevole associato con il trasporto, impianto, processo, preservazione, controllo di qualità, o conservazione del tessuto umano fetale.»

SEZIONE 113. NULLIFICAZIONE DELLA MORATORIA.

(a) IN GENERALE.- Eccezion fatta per quanto previsto nella Sottosezione (c), nessun membro del comitato esecutivo può imporre una politica che il *Department of Health and Human Services* abbia il divieto di condurre o sostenere qualsiasi ricerca sul trapianto dei tessuti umani fetali per scopi terapeutici. Tale ricerca dovrà essere condotta in accordo con la Sezione 498A della Legge del Servizio Sanitario Pubblico (come aggiunto dalla Sezione 111 di questa Legge), senza riguardo a nessuna tale politica che può essere stata in vigore prima della data di Istituzione di questa Legge.

(b) PROIBIZIONI CONTRO IL RIFIUTO DI FINANZIAMENTO IN CASO DI MERITI TECNOLOGICI E SCIENTIFICI.-

«(1) IN GENERALE.- Soggetto alla Sottosezione (b)(2) della sezione 492A della Legge del Servizio Sanitario (come aggiunto dalla Sezione 101 di questa Legge), nel caso di qualsiasi proposta di ricerca sul trapianto di tessuti umani fetali per scopi terapeutici, il Ministro [del *Department of Health and Human Services* ha facoltà di non rifiutare fondi per la ricerca se -

«(A) la ricerca è stata approvata per gli scopi della Sottosezione (a) di tale sezione 492A;

«(B) la ricerca sarà condotta in accordo con la Sezione 498A di tale Legge (come aggiunto dalla Sezione 111 di questa Legge); e

«(C) vi sono garanzie ragionevoli che la ricerca non utilizzerà nessun tessuto fetale umano che è stato ottenuto in violazione della Sezione 498B(a) di tale Legge (come aggiunto dalla Sezione 112 di questa Legge).

(2) APPROVAZIONE PERMANENTE RIGUARDANTE LA CONDIZIONE DI ETICITA'.-

Nel caso di qualsiasi proposta di ricerca sul trapianto di tessuti fetali umani per scopi terapeutici, la pubblicazione nel Dicembre 1988 del Rapporto del *Human Fetal Tissue Transplantation Research Panel* dovrà essere tenuto in considerazione come un rapporto _

(A) pubblicato da un comitato di consulenza etica in seguito alla Sezione 492A(b)(5)(b)(ii) della Legge del Servizio Sanitario Pubblico (come aggiunto dalla Sezione 101 di questa Legge); e

(B) ritenendo, su una base che non è né arbitraria né volubile, così che la natura della ricerca è tale da considerare etici la conduzione o il finanziamento della ricerca stessa.

(c) AUTORITA' PER LA CONSERVAZIONE DEI FONDI [DERIVANTI] DALLA RICERCA.-

Nel caso di qualsiasi ricerca sul trapianto di tessuti fetali umani per scopi terapeutici, il Ministro del [*Department of Health and Human Services*] può rifiutare il finanziamento della ricerca se non si risponde a nessuna delle condizioni specificate in alcuno dei Sottoparagrafi da (A) fino a (C) della Sottosezione (b)(1) rispetto alla ricerca.

(d) DEFINIZIONE.- Per gli scopi di questa Sezione, il termine «tessuto umano fetale» ha il significato dato a tale termine nella sezione 498(f) del *Public Health Service Act* (Legge del Servizio Sanitario Pubblico) (come aggiunto dalla Sezione 111 di questa Legge).

6)

**NORME DI BUONA PRATICA CLINICA PER LE SPERIMENTAZIONI
CLINICHE SUI PRODOTTI MEDICINALI CONDOTTE NELLA COMUNITA'
EUROPEA (*)
Luglio 1990**

*ECONOMIC EUROPEAN COMMUNITIES
COMMITTEE FOR PROPRIETARY OF MEDICINAL PRODUCTS
WORKING PARTY ON EFFICACY OF MEDICINAL PRODUCTS:*

[COMUNITA' ECONOMICA EUROPEA
COMITATO PER LA PROPRIETA' DEI PRODOTTI MEDICINALI
GRUPPO DI LAVORO SULLA EFFICACIA DEI PRODOTTI MEDICINALI]

(*) TITOLO ORIGINALE: *Commisston of the European Communities. Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP). Working Party on Efficacy of Medicinal Products: Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Medicinal Products in the European Community, Note for Guidance,. In: The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Vol III: Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use (CB-55-89-843-EN-C Part I and Part II) January 1989, I Addendum July 1990 pp. 57-98. Luxembourg (ISBN 92-825-9563-3).*

RINGRAZIAMENTI

L'Autrice ringrazia le *European Communities* che hanno concesso l'autorizzazione a tradurre in italiano e a pubblicare il testo originale in particolare nella persona di Mrs. Annika Bortin, *Office for Official Publications of the European Communities, Unit 4 - Sales and Copyright, OPOCE/OP/4C, Luxembourg.*

INTRODUZIONE

I testi in vigore della legislazione della CEE attualmente applicabili ai medicinali comprendono direttive e regolamenti che coprono i prodotti medicinali per uso umano e veterinario, linee guida, consigli per chi fa domanda di autorizzazione alla immissione in commercio, ecc.

Essi sono riuniti insieme in una serie di volumi intitolati: «The Rules Governing Medicinal Products in the European Community» (La Disciplina che regola i prodotti medicinali nella Comunità Europea) dal vario contenuto secondo lo schema seguente:

Vol I: The rules governing medicinal products for human use in the European Community (Rules and Directives) (Cat. n° CB-55-89-706-EN-C);

Vol II: Notice to applicants for marketing authorization for medicinal products for human use in the Member States for the European Community. (CB- 55-89-293-EN-C)

Vol III: Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use (CB-55-89-843-EN-C Part I and Part II) January 1989, I Addendum July 1990, II Addendum May 1992, III Addendum July 1995;

Vol IV: Guide to good manufacturing practice for the manufacture of medicinal products (CB-55-89-722-EN-C)

Vol V: The rules governing medicinal products for veterinary use in the European Union (CB-55-89-972-EN-C)

Vol VI: Establishment by the European Community of maximal residual limits for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.

Vol VII. Guidelines for testing of veterinary medicinal products

Vol VIII: Summary Reports of the CVMP in support of classification in accordance with Council Regulation (EEC) N° 2377/90.

Queste linee guida sono state pubblicate dalla Commissione CEE nel 1989 nel Volume III (Supplemento) di questa serie che contiene le Linee Guida adottate dal *Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP)* [Comitato per le Specialità Medicinali, CSM] fino alla fine del 1988.

Dopo di allora sono state adottate sette nuove linee guida ed altre due sono state aggiornate. La versione qui pubblicata è l'ultima definitiva al luglio 1990.

PREMESSA

Questo documento deve essere letto e interpretato alla luce delle direttive 65/65/EEC e 75/318/EEC.

L'obiettivo in queste linee guida è stabilire i principi delle norme di buona pratica clinica per le sperimentazioni sui prodotti medicinali effettuati sui soggetti umani nell'ambito CEE. Esse sono dirette principalmente alle industrie farmaceutiche, ma anche a tutti quelli che sono coinvolti nella produzione di dati clinici che devono essere inseriti nelle documentazioni presentate a norma di legge [per le domande di registrazione] per i prodotti medicinali. Questi principi riguardano tutte e quattro le fasi delle ricerche cliniche sui prodotti medicinali, compresi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza e possono essere applicati più ampiamente da coloro che intraprendono ricerche sperimentali sui soggetti umani.

Tutte le parti coinvolte nella valutazione dei prodotti medicinali condividono la responsabilità di accettare e di lavorare secondo tali norme in una fiducia e confidenza reciproca. Procedure pre-stabilite, sistematiche, scritte, per l'organizzazione, la conduzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica [degli studi clinici] sono necessarie per assicurare che i diritti e l'integrità dei soggetti coinvolti negli studi siano sufficientemente protetti e per verificare la credibilità dei dati e per migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica degli studi. Queste procedure, inoltre, comprendono buoni progetti statistici come un prerequisito essenziale per la credibilità dei dati ed anche perchè non è etico raccogliere la partecipazione dei soggetti umani in studi che non siano stati adeguatamente disegnati. In questo modo è possibile confermare che tutti i dati, informazioni e documenti siano stati correttamente generati, disegnati, e riportati.

NOTA: per la spiegazione dei termini vedi il GLOSSARIO

GLOSSARIO

Spiegazione dei termini usati in questo documento.

ARCHIVIO PRINCIPALE DELLO STUDIO CLINICO (TRIAL MASTER FILE): copia cartacea (*hard copy*) di tutta la documentazione relativa allo studio clinico (cfr. Documentazione).

COMITATO ETICO (ETHIC COMMITTEE): un organismo indipendente costituito da medici professionisti e membri non medici, il cui compito è quello di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti dell'uomo dei soggetti partecipanti ad uno studio particolare, fornendo in questo modo una tutela dei diritti di tutti.

I comitati etici debbono essere costituiti ed operare in modo tale che possano essere esaminati in maniera obiettiva ed imparziale l'idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei protocolli, i criteri di selezione dei gruppi di soggetti sottoposti agli studi clinici e l'idoneità delle salvaguardie di riservatezza indipendentemente dallo sperimentatore, dallo *sponsor* e dalle autorità coinvolte.

Lo status giuridico, la composizione e le norme regolatorie che riguardano i Comitati Etici, i Comitati di Revisione, o simili organismi possono variare da Stato a Stato.

Una lista dei membri dei Comitati Etici, con le loro qualifiche, e una descrizione delle loro procedure operative, inclusi i tempi di risposta, devono essere pubblicamente disponibili.

CONSENSO INFORMATO (INFORMED CONSENT): la conferma spontanea della volontà di un soggetto a partecipare ad uno studio particolare e la relativa documentazione. Tale consenso deve essere richiesto solo dopo avere fornito informazioni sullo studio che includano una spiegazione dei suoi obiettivi, i potenziali benefici, rischi ed inconvenienti, nonché i diritti e le responsabilità del soggetto in accordo con l'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki.

CONTROLLO DI QUALITA' (QUALITY CONTROL): le tecniche e le attività operative intraprese all'interno del sistema di garanzia di qualità («*quality assurance*») per verificare che i requisiti di qualità richiesti per lo studio siano stati rispettati.

Le attività del controllo di qualità riguardano tutti i membri del gruppo di ricerca [coinvolto nello studio], incluso il personale dello *sponsor* e della Organizzazione di Ricerca a Contratto (C.R.O.) coinvolta nella pianificazione, la conduzione, il monitoraggio, la valutazione, la stesura dei rapporti relativi allo studio compresa l'analisi dei dati, con l'obiettivo di evitare che i soggetti della sperimentazione siano esposti a inutili rischi o che si giunga a errate conclusioni derivate da dati inattendibili.

COORDINATORE (LOCALE) DELLO STUDIO (STUDY COORDINATOR (LOCAL)) : una persona di adeguata esperienza nominata dallo sperimentatore, per assisterlo nelle attività di amministrazione dello studio nel luogo in cui si svolge la ricerca

DATI GREZZI (RAW DATA): registrazioni originali o copie certificate dei dati originali dello studio, clinici e di laboratorio.

DATI ORIGINALI (SOURCE DATA): schede del paziente, registrazioni originali da strumenti automatizzati, tracciati (ECG, EEG), radiografie ai raggi-X, note di laboratorio, ecc.

DOCUMENTAZIONE (DOCUMENTATION): tutti i documenti in qualsiasi forma (cartacea, magnetica, ottica) che descrivono i metodi e la conduzione dello studio, i fattori influenzanti lo studio ed i provvedimenti presi.

Questi documenti includono il protocollo, copie delle richieste di autorizzazione e delle approvazioni da parte delle autorità e del Comitato Etico, il *curriculum vitae* degli sperimentatori, i moduli del consenso informato, i rapporti di monitoraggio, i certificati di *audit*, la corrispondenza relativa, i valori normali di riferimento, i dati grezzi, le schede raccolta dati compilate ed il rapporto finale.

DOCUMENTAZIONE DEL PAZIENTE (PATIENT FILE): una documentazione contenente le informazioni anagrafiche e mediche riguardanti un paziente o un soggetto (ad es. la cartella clinica ospedaliera, ambulatoriale o un fascicolo specifico del soggetto, ecc.). Tale raccolta è necessaria per la verifica dell'autenticità delle informazioni contenute nella Scheda Rapporto sul Caso (C.F.R.) e, quando è necessario, per completare o correggere tali informazioni a patto che vengano rispettate le norme che regolano l'accesso alla consultazione di tali documenti (vedi riservatezza).

EVENTO AVVERSO (ADVERSE EVENT, A.E.) Ogni evento non desiderato che si manifesti in un soggetto durante uno studio, considerato o meno correlato con il farmaco in studio. Un evento avverso si considera serio quando è fatale, costituisce pericolo di vita, o rende inabile il paziente o quando risulti in una ospedalizzazione del paziente oppure ne prolunghi la ospedalizzazione. Inoltre, sono considerati tali anomalie congenite ed insorgenza di tumori. Un «evento avverso inatteso» è un avvenimento non precedentemente riportato (in relazione al tipo, gravità o incidenza) nel Dossier per lo sperimentatore aggiornato del prodotto, nel piano generale di ricerca del prodotto o in qualsiasi altro documento. Quando un evento avverso sia stato valutato e sia stato riscontrato un probabile nesso di causalità con il farmaco in esame, deve essere considerato una Reazione Avversa da Farmaco (A.D.R.) (vedi sotto).

EVENTO AVVERSO GRAVE (SERIOUS ADVERSE EVENT) vedi Evento Avverso (Adverse Event).

EVENTO AVVERSO INATTESO (UNEXPECTED ADVERSE EVENT): vedi Evento Avverso (Adverse Event)

FASCICOLO DELLO SPERIMENTATORE (INVESTIGATOR'S BROCHURE): Raccolta di dati costituita da tutte le informazioni relative note prima dell'inizio di uno

studio clinico, comprendente i dati chimici e farmaceutici, di tossicologia, farmacocinetica e farmacodinamica nell'animale oltre ai risultati dei precedenti studi clinici. Deve contenere dati adeguati a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio proposto. Le informazioni devono venire aggiornate nel corso dello studio se emergono nuovi dati.

GARANZIA DI QUALITÀ (*QUALITY ASSURANCE*): sistemi e procedure stabiliti per assicurare che lo studio sia condotto e che i dati vengano generati in accordo con le norme di *Good Clinical Practice*, comprese le procedure di comportamento etico, le *S.O.P.* (Procedure Operative Standard), le relazioni, le qualifiche del personale, ecc. La validazione avviene attraverso controlli di qualità nel corso dello studio e attraverso *audit* durante ed al termine dello studio, entrambi applicati sia alle procedure che ai dati. Il personale coinvolto nelle attività di *audit* di Garanzia di Qualità deve essere indipendente da quello coinvolto nello svolgimento o nella gestione di uno studio particolare.

ISPEZIONE (*INSPECTION*): *audit* ufficiale condotto dalle autorità competenti presso lo sperimentatore e/o presso lo *sponsor* per verificare l'aderenza alle norme di *Good Clinical Practice* come illustrato in questo documento.

MEDICINALE (*MEDICINAL PRODUCT*): il significato dei termini «medicinale» e «sostanza» è rispettivamente riportato nell'art. 1 della direttiva CEE n. 65/65 e successive modifiche.

MONITORE (*MONITOR*): una persona designata dallo *sponsor* o dalla Organizzazione di Ricerca a Contratto (*C.R.O.*) come responsabile verso lo *sponsor* o il *C.R.O.* di monitorare e riferire sullo stadio di avanzamento dello studio e di verificare i dati. Il monitore deve avere qualifiche ed esperienza [adatte] per una competente supervisione di quel particolare studio. Personale tecnico addestrato può coadiuvare il monitore nella raccolta della documentazione e nella successiva elaborazione.

ORGANIZZAZIONE DI RICERCA A CONTRATTO (*CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, C.R.O.*): una struttura scientifica (privata, universitaria o altre) alla quale lo *sponsor* può demandare alcuni dei suoi compiti e obblighi. Ogni contratto di tale tipo deve essere definito per iscritto.

NORME DI BUONA FABBRICAZIONE (*GOOD MANUFACTURING PRACTICE, G.M.P.*) la parte delle procedure di controllo di qualità farmaceutica che garantisce che i prodotti vengano fabbricati e controllati conformemente a standard di qualità appropriati per l'uso proposto e come richiesto dalle specifiche del prodotto.

Ogni riferimento alle norme di *G.M.P.* deve essere inteso come riferimento alle norme aggiornate di *G.M.P.* della Comunità Economica Europea (cfr.: La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità Europea, vol. IV - Guida alle norme per la buona fabbricazione di medicinali).

NORME DI BUONA PRATICA CLINICA (GOOD CLINICAL PRACTICE, G.C.P.): lo standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia della attendibilità dei dati e sulla protezione dei diritti, della integrità e della confidenzialità dei soggetti.

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD (STANDARD OPERATING PROCEDURES, S.O.P.): istruzioni scritte, dettagliate e standardizzate fornite dallo *sponsor* per la gestione degli studi clinici.

Esse forniscono uno schema generale che permette l'efficace adozione ed esecuzione di tutte le funzioni ed attività per un particolare studio, come descritto in questo documento.

PRODOTTO IN STUDIO, SPECIALITA' SOTTOPOSTA ALLO STUDIO (INVESTIGATIONAL PRODUCT): la formulazione farmaceutica di una sostanza attiva o di un placebo saggiata o utilizzata come confronto in uno studio clinico.

PROTOCOLLO (PROTOCOL): un documento che definisce il razionale, gli obiettivi, il disegno statistico, la metodologia dello studio con le condizioni alle quali esso deve essere condotto e gestito. Una lista di punti che debbono essere gestiti in un protocollo è fornita nell'Allegato.

RAPPORTO FINALE (FINAL REPORT): descrizione completa ed esauriente dello studio redatta al completamento dello stesso comprendente una descrizione dei materiali e metodi sperimentali (inclusa la statistica), una presentazione e valutazione dei risultati, le analisi statistiche e un giudizio critico sia clinico sia statistico.

REAZIONE AVVERSA DA FARMACO (ADVERSE DRUG REACTION, A.D.R.): una reazione dannosa e non voluta che insorge alle dosi usate normalmente nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia o per modificare funzioni fisiologiche. Nel caso di studi clinici devono essere considerate A.D.R. danno da sovradosaggio, da abuso/dipendenza e da interazioni del farmaco con altri farmaci.

REVISIONE (di uno studio clinico) (AUDIT (of a trial)): confronto tra i Dati Grezzi e relativi documenti con il Rapporto *ad interim* o Finale per accertare se i Dati Grezzi siano stati accuratamente registrati, se l'esperimento sia stato eseguito in accordo con il Protocollo e con le «Procedure Operative Standards» (S.O.P.), per ottenere informazioni aggiuntive non fornite dal Rapporto Finale e per stabilire se siano state utilizzate nella elaborazione dei dati procedure che debbano averne compromesso la validità.

La revisione di uno studio clinico deve essere condotta o da una struttura interna dello *sponsor*, ma indipendente dalle unità responsabili della ricerca clinica, o commissionato da un contraente esterno.

Un «attestato di revisione» è un documento che certifica che un appropriato *audit* è stato eseguito.

REVISIONE DI UNO STUDIO CLINICO (TRIAL AUDIT): vedi Revisione.

RISERVATEZZA (riguardo ai soggetti dello studio) (CONFIDENZIALITY regarding trial subjects): salvaguardia della riservatezza dei soggetti in studio inclusa la loro identità personale e tutti i dati clinici personali. Se le procedure di verifica dei dati richiedono l'accesso a tali informazioni, ciò può essere fatto solo da personale appositamente autorizzato. I dati che rendono possibile l'identificazione di una persona devono essere sempre tenuti riservati. Il consenso dei soggetti dello studio ad accedere a tali documenti al fine di verificare i dati deve essere ottenuto prima dell'inizio dello studio con l'assicurazione che sarà mantenuta la confidenzialità.

Nel trasmettere un A.E. o qualunque altra informazione allo *sponsor* e/o alle autorità competenti, lo sperimentatore deve garantire che la riservatezza del soggetto non sia violata.

RISERVATEZZA (riguardo al materiale fornito dallo sponsor) (CONFIDENZIALITY regarding material from sponsor): mantenimento del segreto su informazioni confidenziali fornite dallo *sponsor* concernenti la pianificazione, lo svolgimento, la revisione, l'*audit* o la valutazione di uno studio clinico.

SCHEDE RAPPORTO SUL CASO O SCHEDE DEL PAZIENTE (CASE REPORT FORM, C.R.F.): RegISTRAZIONI dei dati e di altre informazioni su ogni soggetto coinvolto nello studio clinico, come stabilito dal protocollo. I dati possono essere raccolti su qualsiasi supporto inclusi quelli magnetici ed ottici, purché vi sia l'assicurazione di adeguati inserimenti e presentazione [dei dati] e sia possibile verificarli.

SOGGETTO O PERSONA PARTECIPANTE ALLO STUDIO (SUBJECT): un essere umano (paziente o volontario) che partecipa ad uno studio clinico.

SPERIMENTATORE/I (INVESTIGATOR/S): una o più persone responsabili dell'attuazione pratica dello studio e della integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio.

Lo sperimentatore è:

- una persona adeguatamente qualificata, legalmente autorizzata a svolgere la professione di medico/odontoiatra;
- una persona con istruzione od esperienza nella ricerca in particolare nell'area clinica oggetto dello studio;
- una persona che abbia familiarità con i presupposti e le esigenze dello studio;
- una persona di riconosciuti valori etici ed integrità professionale.

Lo status legale delle persone autorizzate ad operare come sperimentatore può differire nei diversi Stati membri.

Per studi multicentrici può essere nominato uno sperimentatore coordinatore (principale) responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri.

SPONSOR: persona od organizzazione che si assume la responsabilità di intraprendere, gestire e/o finanziare uno studio clinico.

Nel caso in cui uno sperimentatore intraprenda per proprio conto e si assuma la piena responsabilità di uno studio i cui risultati possano poi entrare a fare parte di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione, in tal caso lo sperimentatore stesso assume il ruolo di *sponsor*.

STUDIO CLINICO (*CLINICAL TRIAL*): ogni studio sistematico su prodotti medicinali condotto sui soggetti umani, pazienti o volontari sani, allo scopo di verificarne gli effetti e/o identificarne ogni reazione avversa e/o per studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione allo scopo di accertare l'efficacia e la sicurezza dei prodotti.

STUDIO MULTICENTRICO (*MULTICENTRE TRIAL*): uno studio condotto secondo un unico protocollo nel quale lo studio è identificato come condotto in differenti sedi investigative, pertanto condotto da più di un ricercatore ma in conformità con gli stessi dettati operativi (vedi Sperimentatore/i).

VERIFICA/VALIDAZIONE DEI DATI (*VERIFICATION/VALIDATION OF DATA*): le procedure intraprese per assicurare che i dati contenuti nel rapporto finale dello studio clinico (Rapporto Finale) corrispondano alle osservazioni originali. Tali procedure possono essere applicate a dati grezzi, copie cartacee o Schede Rapporto sul Caso (*C.F.R.*) elettroniche, stampe da computer, analisi statistiche, e tabelle (vedi Revisione, Ispezioni, Controllo di Qualità).

CAPITOLO I

SALVAGUARDIA DEI SOGGETTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E CONSULTAZIONE DEI COMITATI ETICI

SALVAGUARDIA DEI SOGGETTI

1.1. La stesura aggiornata della Dichiarazione di Helsinki è il riferimento etico adottato per gli studi clinici; essa deve essere conosciuta e osservata da tutti coloro che sono coinvolti in ricerche sugli esseri umani.

1.2. L'integrità personale e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio sono la responsabilità primaria dello sperimentatore in rapporto allo studio; una garanzia indipendente che i soggetti sono tutelati è fornita da un Comitato Etico e dal consenso informato liberamente ottenuto.

COMITATI ETICI

1.3. Lo *sponsor* e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del Comitato(i) Etico(i) competente(i) riguardo alla adeguatezza del protocollo dello studio (inclusi gli allegati) e dei materiali e dei metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

1.4. Il Comitato Etico deve essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli Eventi Avversi Gravi o Inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio. Al Comitato Etico deve essere chiesto il parere ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio.

1.5. I soggetti non devono essere arruolati nello studio fino a quando il Comitato Etico proposto non abbia espresso parere favorevole sulle procedure e sulla documentazione. Lo *sponsor* e lo sperimentatore debbono tenere conto delle raccomandazioni fatte dal Comitato Etico.

1.6. Il Comitato Etico nel valutare la proposta di uno studio clinico dovrà prendere in considerazione i punti seguenti:

- a) l'idoneità dello sperimentatore a condurre lo studio proposto, in relazione alla sua qualifica, esperienza, personale di supporto e strutture disponibili, sulla base delle informazioni a disposizioni del Comitato;
- b) l'adeguatezza del protocollo in rapporto agli obiettivi dello studio, la sua validità scientifica, cioè la possibilità di arrivare a conclusioni fondate con la minima esposizione dei soggetti e la giustificazione dei rischi o inconvenienti prevedibili valutati in rapporto ai benefici previsti per i soggetti e/o altri;
- c) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai

- loro parenti, tutori e, se necessario, rappresentanti legali;
- d) le modalità da utilizzare per l'arruolamento iniziale, per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso. Tutte le informazioni scritte per il soggetto e/o il suo rappresentante legale vanno sottoposte nella loro forma definitiva;
- e) le condizioni per il risarcimento/trattamento nel caso di danni o morte di un soggetto se attribuibili alla sperimentazione e qualsiasi forma di assicurazione o indennità per coprire la responsabilità dello sperimentatore e dello *sponsor*;
- f) la misura in cui gli sperimentatori e i soggetti possono essere remunerati/compensati per la partecipazione allo studio.

1.7. Il Comitato Etico deve esprimere il proprio parere ed i propri suggerimenti per iscritto entro limiti di tempo ragionevoli, identificando chiaramente lo studio, i documenti studiati e la data d'esame.

CONSENSO INFORMATO

1.8. I principi del consenso informato [contenuti] nella versione aggiornata della Dichiarazione di Helsinki devono essere applicati in ogni studio clinico.

1.9. Le informazioni relative devono essere fornite, sia a voce sia per iscritto, ogni volta che ciò sia possibile.

Nessun soggetto può essere obbligato a partecipare ad uno studio. Ai soggetti e ai loro parenti, tutori o, se necessario, rappresentanti legali, deve essere data ampia opportunità di informarsi sui dettagli dello studio. L'informazione deve chiarire che il rifiuto di partecipare allo studio o l'abbandono dello studio in qualsiasi momento non andrà a discapito delle cure successive del soggetto. Ai soggetti deve essere concesso tempo sufficiente per decidere se vogliono o meno partecipare allo studio.

1.10. Il soggetto deve essere informato e deve acconsentire a che i suoi dati personali possono essere esaminati dalle autorità competenti e dalle persone appositamente autorizzate nel corso dell'*audit*, ma che le informazioni personali saranno trattate come strettamente confidenziali e non rese pubbliche.

1.11. Il soggetto deve avere accesso a tutte le informazioni relative alle procedure di risarcimento e trattamento [terapeutico] nel caso che gli derivino eventuali danni/menomazioni a causa della partecipazione allo studio.

1.12. Se un soggetto consente a partecipare [allo studio] dopo una completa ed esauriente esposizione dello studio (che includa i suoi scopi, i benefici attesi per i soggetti e/o altre persone, i trattamenti di controllo/placebo, i rischi e gli inconvenienti - per es. procedimenti invasivi - e, quando appropriato, una esposizione della terapia medica alternativa standard riconosciuta) questo consenso deve essere appropriatamente registrato. Il consenso deve essere documentato o dalla firma datata del soggetto o dalla firma di un testimone indipendente che attesta l'assenso del soggetto.

In ogni caso la firma conferma che il consenso è basato su una informazione che è stata ben compresa, e che il soggetto ha scelto liberamente di partecipare senza pregiudizio dei diritti legali e etici pur mantenendo la facoltà di recedere dallo studio senza l'obbligo di dare alcuna giustificazione a meno che si siano verificati eventi avversi.

1.13. Se il soggetto non è in grado di dare il consenso personale (per es. se è in stato di incoscienza o è affetto da grave malattia mentale o minorazione fisica), l'inclusione di un paziente di questo tipo può essere accettabile se il Comitato Etico è, in linea di principio, d'accordo e se lo sperimentatore ritiene che la partecipazione allo studio favorirà il benessere e l'interesse del soggetto.

La dichiarazione di un rappresentante legale valido che la partecipazione favorirà il benessere e l'interesse del soggetto dovrebbe anch'essa essere registrata con una firma datata.

Nel caso che non siano possibili né un consenso verbale scritto né un consenso verbale testimoniato firmato, questa eventualità deve essere firmata e documentata e motivata da parte dello sperimentatore.

1.14. Il consenso deve essere sempre espresso mediante la firma del soggetto nel caso di uno studio non terapeutico, cioè quando non vi è beneficio clinico diretto per il soggetto.

1.15. Qualunque informazione si renda disponibile durante lo studio che possa avere rilevanza per i soggetti dello studio deve essere portata a conoscenza di tali soggetti dallo sperimentatore.

CAPITOLO II

RESPONSABILITA'

Nota: le responsabilità relative alla gestione dei dati, all'archiviazione, alla elaborazione statistica e alla *quality assurance* [assicurazione di qualità], sono inclusi nei capitoli successivi.

SPONSOR

2.1 Lo *sponsor* deve approntare dettagliate Procedure Operative Standard (*S.O.P.*) in accordo con le norme di *Good Clinical Practice* ed è responsabile della conduzione di un *audit* interno dello studio. Lo *sponsor* deve accordarsi con lo sperimentatore per la distribuzione delle responsabilità (vedi paragrafo 2.3 k).

2.2 Sia lo *sponsor* sia lo sperimentatore devono concordare sul protocollo e sottoscriverlo in segno di accettazione dei dettagli dello studio clinico e dei sistemi di raccolta di dati (ad es. la Scheda Rapporto sul Caso (*Case Report Form, C.R.F.*)).

Qualsiasi modifica apportata al protocollo deve essere accettata dallo *sponsor* e dallo sperimentatore prima di venire applicata; ogni accordo di questo genere deve essere documentato.

2.3 Responsabilità particolari dello *sponsor*:

a) scegliere lo sperimentatore tenendo conto dell'adeguatezza e della disponibilità della sede in cui si svolgerà lo studio e assicurarsi delle qualità dello sperimentatore e della sua disponibilità per l'intera durata dello studio; assicurarsi che lo sperimentatore sia d'accordo ad intraprendere lo studio secondo il protocollo, in accordo con le presenti norme di *Good Clinical Practice*, inclusa l'accettazione delle procedure di verifica, dell'*audit* e dell'ispezione;

b) fornire allo sperimentatore tutte le informazioni chimico-farmaceutiche, tossicologiche, farmacologiche e cliniche (inclusi studi clinici precedenti o in corso) che devono essere adeguate a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio, come presupposto a pianificare lo studio, e informare lo sperimentatore su ogni nuovo dato pertinente che emerga durante lo studio. Tutte le informazioni pertinenti devono essere incluse nel Fascicolo dello Sperimentatore (*Investigator's Brochure*) che deve essere integrato e/o aggiornato dallo *sponsor* ogni volta che nuove informazioni di rilievo si rendano disponibili;

c) trasmettere alle autorità competenti (quando previsto) notifiche e/o richieste di autorizzazione e di assicurare la trasmissione di ogni documento necessario al Comitato Etico e la comunicazione di ogni modifica, emendamento o violazione del protocollo nel caso in cui il cambiamento possa influire sulla sicurezza dei soggetti e informare lo sperimentatore e le autorità competenti nel caso in cui lo studio venga interrotto con le ragioni di tale interruzione;

d) fornire il(i) prodotto(i) medicinale(i) sotto studio pienamente caratterizzato(i), preparato(i) in accordo con le norme di *Good Manufacturing Practice*, opportunamente confezionato(i) ed etichettato(i) in modo da garantire eventuali procedure *in caeco*.

Un sufficiente numero di campioni di ciascun lotto e una documentazione delle caratteristiche analitiche e delle specifiche devono essere conservati come riferimento, in modo da rendere possibile, da parte di un laboratorio indipendente, un controllo dei prodotti in studio, ad esempio per la bioequivalenza.

Devono essere registrate le quantità di prodotti medicinali in studio forniti con i relativi numeri di lotto/serie. Lo *sponsor* deve assicurarsi che lo sperimentatore, presso la sua istituzione, organizzi un sistema per la sicura gestione, conservazione ed uso dei prodotti sperimentali a lui consegnati (cfr. 2.5 j);

e) designare, assicurandosi del loro continuo addestramento, monitori adatti e appropriatamente preparati ed addestrati insieme al loro personale di supporto allo studio clinico;

f) designare apposite persone e/o comitati a scopo di coordinamento [dello studio], di supervisione, di gestione dei dati, della loro elaborazione statistica e della stesura di rapporti sullo studio;

g) prendere immediatamente in esame, insieme allo sperimentatore, tutti gli A.E. gravi ed adottare adeguati provvedimenti necessari a salvaguardare i soggetti coinvolti

nello studio riferendo [gli A.E.] alle autorità competenti secondo loro richieste;

h) informare immediatamente lo sperimentatore di qualsiasi notizia di immediata rilevanza che divenga disponibile nel corso dello studio ed assicurare che il Comitato Etico sia informato dallo(dagli) sperimentatore(i) quando ciò sia richiesto;

i) assicurare la preparazione di un esauriente Rapporto Finale sullo studio idoneo per scopi regolatori nel caso che lo studio sia stato o meno portato a termine. Possono essere richiesti aggiornamenti relativi alla sicurezza. Per studi a lungo termine può essere richiesto dalle autorità un rapporto annuale;

j) provvedere ad un adeguato risarcimento/trattamento dei soggetti nel caso di danni o morte correlati [allo studio] e garantire allo sperimentatore una copertura (sotto il profilo legale o finanziario), eccetto che in caso di richieste di risarcimento derivanti da negligenza e/o imperizia.

k) accordarsi con lo(gli) sperimentatore(i) sulla distribuzione delle responsabilità nella gestione dei dati, la elaborazione statistica, la relazione sui risultati ed i criteri di pubblicazione.

MONITORE (1)

2.4 Il monitore è il principale tramite di comunicazione tra lo *sponsor* e lo sperimentatore.

Responsabilità del monitore:

a) lavorare in accordo con le Procedure Operative Standard (*S.O.P.*) prestabilite, visitare lo sperimentatore prima durante e dopo lo studio per controllare l'aderenza al protocollo ed assicurare che tutti i dati siano correttamente e completamente registrati e riportati e che il consenso informato venga ottenuto e registrato per tutti i soggetti prima della loro partecipazione allo studio;

b) assicurarsi che la sede in cui si svolgerà lo studio abbia adeguato spazio, strutture (inclusi i laboratori), attrezzature e personale e che sia possibile arruolare un numero di soggetti adeguato per la durata dello studio;

c) assicurarsi che il personale che coadiuva lo sperimentatore nello studio sia stato adeguatamente informato ed operi in conformità ai dettagli dello studio;

d) assicurare/rendere possibile la comunicazione tra lo sperimentatore e lo *sponsor* prontamente in qualsiasi momento;

e) confrontare i dati sulla Scheda Paziente (*C.F.R.*) con i dati originali ed informare lo sperimentatore di ogni errore/omissione;

f) controllare che la conservazione, la distribuzione, la restituzione e la documentazione relativi al(i) prodotto(i) medicinale(i) sperimentale(i) siano sicuri ed appropriati e in accordo con le norme locali (vedi paragrafo 2.5 j);

g) assistere lo sperimentatore in ogni necessaria procedura di notifica richiesta;

h) assistere lo sperimentatore nel relazionare allo *sponsor* i dati ed i risultati dello studio;

i) trasmettere allo *sponsor* ed al Comitato di Coordinamento dello studio (*Steering Committee*) (se esiste) un rapporto scritto dopo ogni visita (rapporto di monitoraggio) e dopo ogni contatto telefonico di rilievo, lettere ed altri documenti di contatto con lo

sperimentatore (concetto di certificato di revisione della sperimentazione o «*audit paper trial*»)

SPERIMENTATORE

2.5 Responsabilità dello sperimentatore:

- a) essere pienamente a conoscenza delle proprietà del(i) farmaco(i) in studio descritte nel Fascicolo dello Sperimentatore (*Investigator's Brochure*);
- b) assicurarsi di avere tempo a sufficienza per eseguire e portare a compimento lo studio, di avere personale e strutture (inclusi i laboratori) adeguati e disponibili in tutta la durata dello studio ed assicurarsi che altri studi non distolgano personale essenziale o strutture dallo studio in oggetto;
- c) procurarsi dati retrospettivi sul numero di pazienti che avrebbero soddisfatto i criteri di inclusione proposti in periodi precedenti lo studio per assicurare un adeguato ritmo di arruolamento nello studio;
- d) trasmettere un *curriculum vitae* aggiornato ed altre credenziali allo *sponsor* e - quando richiesto - alle autorità preposte;
- e) accettare e firmare il protocollo con lo *sponsor* e confermare per iscritto che egli lo ha letto, lo comprende e lavorerà secondo il Protocollo e con le norme di *Good Clinical Practice* accettando la supervisione del monitore e le procedure di controllo e concordare con lo *sponsor* sulla politica di pubblicazione;
- f) nominare (se è il caso) un coordinatore locale, che lo assista nella gestione dello studio;
- g) sottoporre notifiche e/o richieste di autorizzazioni agli organismi preposti, inclusi gli amministratori locali dell'ospedale, e al Comitato Etico congiuntamente con lo *sponsor* quando previsto;
- h) fornire informazioni a tutto il personale coinvolto nello studio o in altri aspetti del trattamento del paziente;
- i) ottenere il consenso informato dei soggetti prima dell'arruolamento dello studio, in accordo con i principi descritti nelle sezioni da 1.8 a 1.15;
- j) stabilire una procedura riguardante i prodotti medicinali [in studio] che assicuri la corretta ricezione del prodotto fornito dallo *sponsor* da parte di una persona responsabile (ad es. un farmacista); assicurarsi che la ricezione di tali prodotti venga registrata; che i prodotti vengano correttamente e sicuramente conservati e gestiti; che i prodotti in studio vengano somministrati soltanto ai soggetti ammessi allo studio in accordo con il protocollo; che il prodotto inutilizzato venga restituito allo *sponsor*. Alla fine dello studio deve essere possibile verificare la corrispondenza fra documenti di consegna e documenti attestanti l'utilizzazione e la restituzione del materiale inutilizzato. Dovranno essere spiegate eventuali discrepanze. I certificati di consegna e restituzione [del materiale inutilizzato] devono essere firmati;
- k) gestire le procedure e la documentazione di codifica con meticolosa cura ed assicurarsi che il codice individuale venga aperto solo come previsto dal protocollo e che il monitore sia consultato/informato quando ciò avviene;
- l) raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente;

- m) avvisare immediatamente (con documentazione) lo *sponsor* e se è il caso il Comitato Etico (e l'autorità preposta quando è richiesto) in caso di Eventi Avversi Gravi e adottare misure appropriate di salvaguardia dei soggetti;
- n) rendere tutti i dati disponibili allo *sponsor*/monitore e/o autorità competenti (quando richiesto) a scopo di verifiche/*audit*/ispezione;
- o) firmare e trasmettere i dati (schede paziente, C.R.F.s), i risultati e le interpretazioni (analisi e rapporti) relativi allo studio, dal suo centro allo *sponsor* (e alle autorità competenti quando richiesto). Gli sperimentatori che collaborano e quelli responsabili delle analisi (incluse le analisi statistiche) e della interpretazione dei risultati debbono anch'essi firmare;
- p) accettare e sottoscrivere il Rapporto Finale dello studio. Negli studi multicentrici può bastare la firma dello sperimentatore se previsto dal protocollo;
- q) assicurare la riservatezza delle informazioni riguardanti i soggetti e dei dati forniti dallo *sponsor* sia rispettata da tutte le persone coinvolte [nello studio];
- r) osservare i seguenti punti particolarmente connessi alla terapia dei pazienti:
- se è il caso, una unità di rianimazione pienamente funzionante deve essere immediatamente a disposizione in caso di emergenza;
 - lo sperimentatore è responsabile, dal punto di vista medico, dei soggetti che sono sotto le sue cure per la durata dello studio e deve assicurare che ad essi verranno fornite cure mediche adeguate anche dopo il termine dello studio;
 - valori di laboratorio anormali clinicamente rilevanti o osservazioni cliniche [di rilievo] devono essere seguite nell'interesse del paziente anche dopo il completamento dello studio;
 - se è il caso, i soggetti coinvolti in uno studio dovrebbero essere forniti di un documento riportante l'informazione che essi partecipano ad uno studio. Dovrebbe essere fornito un indirizzo ed un numero di telefono cui rivolgersi nel caso si rendessero necessari provvedimenti per il paziente in altra sede;
 - nella cartella clinica deve essere chiaramente indicato che il soggetto partecipa ad uno studio clinico;
 - normalmente, se il paziente è d'accordo, si dovrebbe informare il medico di famiglia.

CAPITOLO III

GESTIONE DEI DATI

SPERIMENTATORE

3.1 Lo sperimentatore si impegna a garantire che le osservazioni ed i dati siano accuratamente ed esaurientemente registrati sulla scheda paziente (C.R.F.) che firmerà.

3.2 La computerizzazione dei dati è possibile se controllata come raccomandato nella Guida della CEE per le norme di *Good Manufacturing Practice*.

3.3 Se i dati vengono inseriti direttamente in un computer deve essere sempre salvaguardata la garanzia di validazione che includa una stampa datata e firmata e una copia registrata dell'archivio elettronico. I sistemi computerizzati devono essere validati ed una descrizione dettagliata per il loro uso deve essere allestita e mantenuta aggiornata.

3.4 Qualsiasi correzione nella Scheda Paziente (*C.R.F.*) o in qualunque altro documento sui dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile il dato originale. I dati corretti debbono essere inseriti con il motivo della correzione, con la data e la sigla dello sperimentatore. Nel caso di elaborazione elettronica dei dati, possono accedere ai dati per inserirli o modificarli solo persone autorizzate, e cambiamenti o cancellature devono essere registrati.

3.5 Se i dati vengono modificati nel corso della elaborazione, la modifica deve essere documentata ed il sistema validato.

3.6 I dati di laboratorio con i valori normali di riferimento devono essere sempre registrati sulla scheda (*C.R.F.*) o allegati ad essa. Valori che cadono al di fuori di limiti di riferimento clinicamente accettabili o valori che differiscono in modo marcato dai valori precedenti devono essere valutati e commentati dallo sperimentatore.

3.7 Dati diversi da quelli richiesti dal protocollo possono essere riportati sul *C.R.F.* indicandoli chiaramente come dati aggiuntivi e la loro importanza sarà spiegata dallo sperimentatore.

3.8 Le unità di misura devono essere sempre definite e le trasformazioni di unità devono essere indicate e documentate.

3.9 Lo sperimentatore deve tenere sempre una documentazione riservata che gli permetta la sicura identificazione di ciascun paziente.

SPONSOR/MONITORE

3.10 Lo *sponsor* deve usare programmi validati ed esenti da errori per la elaborazione dei dati con adeguata documentazione per l'utente.

3.11 Il monitore deve prendere misure appropriate volte ad evitare che sfuggano dati mancanti o l'inserimento di incoerenze logiche. Se un computer assegna automaticamente i dati mancanti, ciò deve essere dichiarato.

3.12 Se vengono utilizzati sistemi elettronici di elaborazione dei dati oppure sistemi di inserimento a distanza, devono essere disponibili *S.O.P.* per tali sistemi. Tali sistemi devono essere progettati per permettere correzioni dopo il caricamento e le correzioni

devono apparire in un «*file*» (archivio) per l'*audit* (vedi paragrafi 3.4 e 3.16).

3.13 Lo *sponsor* deve assicurare la massima accuratezza possibile nella trasformazione dei dati. Deve essere sempre possibile comparare la stampa dei dati con le osservazioni ed i dati originali.

3.14 Lo *sponsor* deve essere in grado di identificare tutti i dati inseriti, relativi ad un singolo soggetto, tramite un codice non ambiguo (vedi paragrafo 3.9).

3.15 Se i dati vengono trasformati nel corso della elaborazione, la trasformazione deve essere documentata ed il metodo validato.

3.16 Lo *sponsor* deve tenere un elenco delle persone autorizzate ad apportare correzioni e deve proteggere l'accesso ai dati con appropriati sistemi di protezione.

ARCHIVIAZIONE DEI DATI

3.17 Lo sperimentatore deve organizzare la conservazione dei codici di identificazione dei pazienti per almeno 15 anni dopo il termine o la sospensione dello studio. La documentazione del paziente [cartella clinica] ed altri dati originali devono essere conservati per il periodo massimo consentito dall'ospedale, l'istituzione o lo studio privato, ma per non meno di 15 anni. Lo *sponsor*, o il successivo proprietario, deve conservare tutta l'altra documentazione relativa allo studio per tutta la durata dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. I dati archiviati possono essere conservati su *microfiche* o registrati elettronicamente purché vi sia una copia registrata dell'archivio elettronico e da questo si possa ottenere una copia cartacea del materiale ove richiesto.

3.18 Il protocollo, la documentazione, le autorizzazioni e tutti gli altri documenti inerenti allo studio, inclusi i certificati attestanti che hanno avuto luogo procedure soddisfacenti di *audit* e di ispezione, devono essere conservate dallo *sponsor* in un Archivio Principale dello Studio (*Trial Master File*).

3.19 I dati sugli Eventi Avversi debbono sempre essere inclusi nell'Archivio Principale dello Studio.

3.20 Il Rapporto Finale deve essere conservato dallo *sponsor*, o dal successivo proprietario, per i 5 anni successivi alla fine dell'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Qualsiasi cambiamento di proprietà dei dati deve essere documentato.

3.21 Tutti i dati e i documenti devono essere disponibili nel caso vengano richiesti dalle autorità competenti.

LINGUA

3.22 Tutte le informazioni scritte e altro materiale da usarsi dal paziente o dal personale paramedico deve essere in lingua chiaramente comprensibile [agli stessi].

3.23 Le autorità competenti si sono accordate di accettare Documentazioni dei Pazienti (C.R.F.) compilate in inglese.

CAPITOLO IV

STATISTICA

4.1 Il ricorso ad un esperto in biostatistica è necessario prima e durante tutto lo studio, dall'impostazione del protocollo fino alla stesura del Rapporto Finale.

4.2 Lo *sponsor* e lo sperimentatore devono accordarsi sulla sede e la persona che effettuerà la elaborazione statistica.

DISEGNO SPERIMENTALE

4.3 La validità scientifica di uno studio clinico e la credibilità dei dati dipendono innanzitutto dal disegno dello studio. In caso di studi comparativi il protocollo dovrebbe, pertanto, contenere:

- a) un rationale *a priori* sulla differenza tra i trattamenti che lo studio è chiamato a rilevare e la potenza per rilevare questa differenza sulla base di informazioni scientifiche e cliniche nonché sulla base di un giudizio professionale sul significato clinico delle differenze statistiche;
- b) le misure adottate per evitare *bias* (errori sistematici) ed in particolare i metodi di «randomizzazione» (campionamento casuale), se pertinenti.

RANDOMIZZAZIONE E STUDI *IN CAECO*

4.4 Nel caso di randomizzazione dei soggetti, la procedura deve essere documentata. Quando viene fornito un codice sigillato per ogni trattamento individuale in uno studio *in caeco*, randomizzato, una copia deve essere conservata dallo sperimentatore e una dallo *sponsor*.

4.5 In caso di studi *in caeco*, il protocollo deve indicare i casi nei quali il codice può/deve essere aperto. E' necessario un sistema che inibisca l'accesso a trattamento di soggetti individuali in casi di emergenza. Il sistema deve permettere l'accesso alla chiave di randomizzazione solamente di un soggetto per volta. Se il codice viene aperto ciò deve essere giustificato sulla Scheda Paziente (C.R.F.).

ANALISI STATISTICA

4.6 Il(i) tipo(i) di analisi statistica da utilizzarsi deve(ono) essere specificato(i) nel protocollo ed ogni successiva deviazione da tale piano deve essere descritta e giustificata nel Rapporto Finale. La pianificazione dell'analisi e la sua successiva esecuzione devono essere condotte o supervisionate da uno statistico identificato, appropriatamente qualificato ed esperto. Le possibilità e le circostanze in cui [verranno prodotti] rapporti *ad interim* devono essere anche specificate nel protocollo.

4.7 Lo sperimentatore ed il monitore devono assicurare che i dati siano di elevata qualità nel momento della loro raccolta e lo statistico deve assicurare l'integrità dei dati nel corso della loro elaborazione.

4.8 I risultati delle analisi dovrebbero essere presentati in modo da facilitare l'interpretazione della loro importanza clinica, ad esempio stimando la grandezza dei trattamenti di efficacia/differenza e gli intervalli di confidenza piuttosto che limitarsi solamente ai test di significatività.

4.9 Nel corso della analisi statistica deve essere fatta una lista dei dati mancanti, inutilizzati e spuri. Tutte le omissioni di questo tipo devono essere documentate per permettere il loro esame.

CAPITOLO V

CONTROLLO DI QUALITA' (*QUALITY ASSURANCE, Q.A.*)

5.1 Un sistema di controllo di qualità, comprendente tutti gli elementi descritti in questo capitolo e nelle corrispondenti parti del Glossario, deve essere istituito e reso operativo dallo *sponsor*.

5.2 Tutte le osservazioni ed i rilievi devono poter essere verificabili. Questo è particolarmente importante per la credibilità dei dati e per assicurare che le conclusioni presentate siano derivate correttamente dai dati grezzi. I procedimenti di verifica devono essere, quindi, specificati e giustificati. Un campionamento basato su procedure statistiche può essere un metodo accettabile di verifica dei dati in ogni studio.

5.3 Il controllo di qualità deve essere applicato ad ogni stadio della gestione dei dati per assicurare che tutti i dati siano attendibili e siano stati elaborati correttamente.

5.4 L'*audit* da parte dello *sponsor* deve essere condotto da persone/strutture indipendenti da quelle responsabili dello studio.

5.5 Alcune o tutte le raccomandazioni, le richieste o i documenti indicati in queste Linee Guida, possono essere soggetti, e devono essere disponibili ad un procedimento di *audit* da parte dello *sponsor* o di una organizzazione indipendente da esso designata e/o da parte delle autorità competenti (ispezione).

5.6 La sede dello studio, le strutture ed i laboratori e tutti i dati (inclusi i dati originali) e la documentazione devono essere disponibili per l'ispezione da parte delle autorità competenti.

ALLEGATO ALLE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

1. INTRODUZIONE

Questo allegato ha lo scopo di fornire una guida su alcuni aspetti pratici degli studi clinici. Esso include la maggior parte delle istruzioni contenute nelle «Raccomandazioni di base per la conduzione degli studi clinici» (*The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, vol. III, 1989, p. 115-132; Catalogue N° 55-89-843-EC-C; ISBN: 92-825-9612-2).

Dal momento che parti delle Linee Guida (*Recommended basis for the Conduct of Clinical Trials*) («Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche») sono ora incluse in questo Allegato, le Linee Guida verranno adeguatamente revisionate.

2. PREMESSE GENERALI

E' importante per chiunque prepari uno studio su un prodotto medicinale nell'uomo, che i problemi specifici di un particolare studio clinico vengano approfonditamente considerati e che le soluzioni scelte siano scientificamente valide ed eticamente giustificate. Deve essere sottolineato che questa responsabilità va ripartita tra lo *sponsor* dello studio e lo(gli) sperimentatore(i) interessati. Inoltre, considerando la strategia relativa alla valutazione clinica di nuovi principi attivi, si raccomanda vivamente di impostare e di pianificare il singolo studio come parte di un insieme di sperimentazioni logicamente costruito.

3. DEFINIZIONE DEI *CLINICAL TRIALS* (STUDI CLINICI)

In questo contesto, per «studio clinico su medicinale(i)» si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al(i) prodotto(i) in esame, e/o di studiare il loro assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza dei prodotti.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono date (in breve) le definizioni delle singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali:

a) Fase I:

Primi studi su un nuovo principio attivo [condotti] nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo quadro generale del profilo farmacocinetico e farmacodinamico del principio attivo nell'uomo.

b) Fase II:

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo un disegno comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

c) Fase III:

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenze [nelle risposte], quali l'età, ecc.). Il disegno degli studi clinici dovrebbe essere preferibilmente randomizzato in doppio *caeco*, ma altri disegni possono essere accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni di uso.

d) Fase IV:

Studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i) finito(i), anche se sulla definizione di questa fase non vi è un completo accordo. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio, per esempio, sorveglianza post-immissione in commercio [o farmacovigilanza] o valutazione del valore terapeutico o strategie. Secondo i casi, gli studi di fase IV richiedono condizioni [sperimentali] (che includono almeno un protocollo) simili a quelle sopra descritte per gli studi pre-immissione in commercio (*pre-marketing*). Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti a sperimentare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

4. PROVVEDIMENTI PER GARANTIRE CONDIZIONI SPERIMENTALI OTTIMALI PER LO STUDIO CLINICO

Un protocollo di studio clinico (vedi punto 6) deve essere redatto e rispettato ed adeguate istruzioni devono essere trasmesse a tutte le persone coinvolte.

Le condizioni delle strutture nelle quali lo studio viene condotto devono essere ben predisposte ed accuratamente preparate. Esse debbono avere una sufficiente qualità in relazione, ad esempio, al controllo dei pazienti/volontari sani, al personale, alle strutture di laboratorio (se necessario) alle disposizioni in caso di emergenza, ecc.

Infine, prima che lo studio clinico abbia inizio, è necessario che venga chiaramente definita la ripartizione delle responsabilità tra lo *sponsor*, il monitore e lo(gli) sperimentatore(i) ed i collaboratori.

5. DATI PRECEDENTI ALLO STUDIO CLINICO

I dati chimici, farmaceutici, e di farmacologia e tossicologia sull'animale sulla sostanza e/o sulla forma farmaceutica in esame debbono essere disponibili e venire valutati con competenza professionale prima che un nuovo prodotto venga impiegato in studi clinici. E' necessario sottolineare la responsabilità dello *sponsor* nel fornire una documentazione esauriente, completa e pertinente, ad esempio mediante il Fascicolo dello Sperimentatore (*Investigator's Brochure*).

Se un principio attivo deve essere studiato in fase II, III e IV, bisogna considerare tutti i dati esistenti relativi a ricerche sull'uomo. Prima di iniziare gli studi di fase II, è obbligatorio disporre di risultati dei precedenti studi di farmacologia clinica. A prescindere dagli effetti sulle funzioni bersaglio, è necessario che siano stati indagati i possibili effetti su altri importanti organi ed apparati in seguito alla somministrazione di adeguati dosaggi, anche se ciò potrebbe non essere possibile per tutti gli studi. Devono essere presi in esame i risultati degli studi di cinetica sul principio attivo, la sua distribuzione e/o eliminazione, possibilmente ricorrendo a più vie di somministrazione, nonché i risultati di altre ricerche in base alle quali è stata operata la scelta della dose, come, ad esempio, gli studi sui rapporti dose/risposta e/o concentrazione/effetto e quelli relativi alla sicurezza. Prima di iniziare gli studi di fase III, bisogna prendere in esame i risultati dei precedenti studi clinici. Va tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con i prodotti medicinali contenenti altri principi attivi.

6. PROTOCOLLO DELLO STUDIO CLINICO

Uno studio clinico ben disegnato si fonda essenzialmente su un protocollo completo, approfonditamente ponderato e ben strutturato.

Il protocollo deve contenere, ove necessarie, le informazioni riportate nel seguente elenco o, per lo meno, tale elenco deve essere considerato per qualunque studio previsto.

6.1 Informazioni generali

- a) titolo del progetto;
- b) nome dello(gli) sperimentatore(i) clinico(i) responsabile(i) dello studio e i nomi di altri eventuali partecipanti e loro qualifica professionale (es: dottore in medicina, biochimico, infermiere, statistico, ecc.);
- c) nome dello *sponsor*, se esiste;
- d) l'ospedale/il reparto/il gruppo di medici presso i quali lo studio avrà luogo (affiliazione, indirizzi).

6.2. Giustificazione e obiettivi

- a) scopo dello studio;
- b) motivo della sua esecuzione;
- c) punti essenziali del problema e premesse teoriche con riferimento alla letteratura pertinente.

6.3 Etica

- a) considerazioni etiche generali relative allo studio;
- b) descrizione di come i pazienti e/o i volontari sani vengono informati e viene ottenuto il loro consenso;
- c) possibili motivi per non richiedere il consenso informato.

6.4. Programma cronologico generale

- a) descrizione dello schema dei tempi dello studio (comprese le date), cioè il suo inizio, fase sperimentale e termine;
- b) giustificazione dei tempi programmati, per esempio alla luce dell'estensione degli studi di sicurezza sugli ingredienti attivi/prodotti medicinali, del decorso della malattia in esame e della durata prevista del trattamento.

6.5. Disegno sperimentale

- a) indicazione del tipo di studio, per esempio studio controllato, studio pilota e, possibilmente, indicazione della fase in cui ricade;
- b) descrizione del metodo di randomizzazione, comprendente le modalità procedurali e pratiche;
- c) descrizione del disegno sperimentale (per esempio: gruppi paralleli, disegno cross-over) e delle tecniche di cecità prescelte (es: cecità doppia, cecità singola);
- d) indicazione degli altri fattori che devono essere incrementati per ridurre «*bias*» (errori sistematici).

6.6. Selezione dei soggetti

- a) indicazione delle caratteristiche (dei pazienti/volontari sani) incluse: età, sesso, gruppo etnico, fattori prognostici, etc. a seconda del caso;
- b) chiara enunciazione dei criteri diagnostici per l'ammissione;
- c) esaurienti criteri di inclusione/esclusione nello studio e per il ritiro del paziente nel corso dello stesso.

6.7. Trattamento

- a) chiara descrizione del(i) prodotto(i) da impiegare (nelle formulazioni commerciali, non "sostanze di laboratorio"); e giustificazione dei dosaggi da usare;
- b) descrizione del trattamento riservato al(i) gruppo(i) di controllo e/o al(ai) periodo(i) di controllo (placebo, altri prodotti etc.);
- c) via di somministrazione, dosaggio, schema posologico, periodi di trattamento per il prodotto in esame contenente il principio attivo e per il(i) prodotto(i) di

confronto;

- d) regole per l'utilizzo dei trattamenti concomitanti;
- e) precauzioni da adottare per garantire un uso sicuro dei prodotti;
- f) criteri per promuovere e controllare una scrupolosa aderenza alle istruzioni prescritte (controllo della rispondenza al trattamento (*compliance*)).

6.8. Valutazione della efficacia

- a) specificazione dei parametri di attività da utilizzare;
- b) descrizione di come gli effetti sono misurati e registrati;
- c) tempi e periodi di registrazione degli effetti;
- d) descrizione di particolari analisi e/o controlli da effettuare (farmacocinetici, clinici, laboratoristici, radiologici, ecc.).

6.9. Eventi avversi

- a) metodi di registrazione degli eventi avversi;
- b) provvedimenti previsti per affrontare le complicazioni;
- c) informazioni su come sarà conservato il codice individuale e di come potrà essere aperto in caso di emergenza;
- d) dettagli per la segnalazione di eventi avversi, comprendenti da chi e a chi deve essere fatta [la segnalazione stessa], nonché i tempi entro cui deve essere trasmessa.

6.10. Dettagli pratici

- a) un meticoloso e dettagliato piano dei vari stadi e procedure al fine di controllare e supervisionare lo studio nel modo più efficace;
- b) specificazioni ed istruzioni per prevedibili deviazioni del protocollo;
- c) assegnazione di compiti e responsabilità nel gruppo di ricerca e loro coordinamento;
- d) istruzioni al personale includenti una descrizione dello studio;
- e) indirizzi, numeri telefonici, ecc. che consentano ad ogni membro del personale di contattare il gruppo di ricerca a qualsiasi ora;
- f) considerazioni eventuali su problemi di riservatezza, se ve ne saranno.

6.11. Gestione dei dati

- a) procedure per gestire ed elaborare i dati dell'efficacia e degli eventi avversi relativi al(i) prodotto(i) in studio;
- b) procedure per la tenuta di appositi elenchi e registrazioni per ciascun soggetto che prende parte allo studio. Le registrazioni devono permettere una facile registrazione del singolo paziente o volontario sano. Deve essere compresa una copia della Scheda del Paziente o Scheda Rapporto sul Caso (*C.R.F.*).

6.12. Valutazione

- a) una dettagliata esposizione di come deve essere valutata la risposta;
- b) metodi di enumerazione e calcolo degli effetti terapeutici;

- c) descrizione di come comportarsi con e come inserire nel rapporto i soggetti ritirati od usciti prematuramente dallo studio;
- d) controllo di qualità dei metodi e delle procedure di valutazione;

6.13. Statistica

- a) accurata descrizione dei metodi statistici da impiegare;
- b) numero dei pazienti che si prevede di arruolare. Ragioni per la scelta della dimensione del campione, comprendenti considerazioni sulla (o calcolo della) potenza dello studio clinico e sua giustificazione clinica;
- c) descrizione della unità statistica;
- d) scelta del livello di significatività da usare;
- e) norme per la conclusione dello studio.

6.14. Finanziamento, relazioni, approvazioni, assicurazione, etc.

In riferimento al protocollo sarebbe spesso consigliabile precisare come comportarsi in una serie di problemi che direttamente od indirettamente possono influenzare la esecuzione ed i risultati dello studio.

Gli argomenti essenziali sono presentati più avanti ai punti 8-10 e comprendono finanziamento dello studio, assicurazione e problemi di responsabilità ed etichettatura.

6.15. Sommario, supplementi

Il protocollo deve comprendere un esauriente sommario e allegati pertinenti (ad es. informazione ai pazienti, istruzioni al personale, descrizione di particolari procedure).

6.16 Bibliografia

Nel Protocollo deve essere inclusa una lista della letteratura a cui ci si riferisce.

7. SCHEDE DEI PAZIENTI O SCHEDE DI RAPPORTO SUI CASI (*CASE REPORT FORMS*)

Per presentare in modo adeguato i risultati di uno studio clinico è essenziale che sia disponibile una raccolta del tutto esauriente di informazioni sul soggetto, sulla somministrazione del prodotto medicinale in esame e sul risultato delle procedure previste dal protocollo. Ciò si attua facendo uso di una scheda di rapporto sul caso (*C.R.F.*) che deve essere approntata per facilitare l'osservazione del soggetto tenendo anche conto del protocollo dello studio. Nel preparare una *C.R.F.* devono essere considerati i seguenti punti. L'elenco qui riportato non è esauriente e la *C.R.F.* deve tenere conto della natura del prodotto in esperimento. L'omissione di uno o più punti deve essere giustificata:

- a) data, luogo ed identificazione dello studio;
- b) identificazione del soggetto;
- c) età, sesso, altezza, peso e gruppo etnico del soggetto;
- d) caratteristiche particolari del soggetto (ad es. fumatore, dieta particolare, gravidanza, trattamento precedente);

- e) diagnosi, indicazione per cui il medicinale è somministrato secondo il protocollo;
- f) rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione;
- g) durata della malattia; intervallo dall'ultima manifestazione (se del caso);
- h) dosaggio, schema posologico e somministrazione del medicinale; note sulla rispondenza al trattamento (*compliance*);
- i) durata del trattamento;
- j) durata del periodo di osservazione;
- k) uso concomitante di medicinali o terapie ed interventi non farmacologici;
- l) regimi dietetici;
- m) registrazione dei parametri di attività (comprendenti data, ora, firma di chi fa la registrazione);
- n) eventi avversi osservati. Tipo, durata, intensità, ecc; conseguenze e misure prese;
- o) ragioni del ritiro (se del caso) e/o della apertura del codice.

8. FINANZIAMENTO DELLO STUDIO

Tutti i problemi finanziari correlati all'esecuzione di uno studio e alla preparazione dei rapporti devono essere risolti e deve essere preparato un bilancio di previsione. Devono essere disponibili informazioni sulle fonti di supporto economico (ad es. fondazioni, fondi pubblici o privati, *sponsor*/produttore). Nello stesso modo deve essere chiaro come le spese sono suddivise, per es. pagamento di volontari, rimborso spese ai pazienti, pagamenti per esami particolari, assistenza tecnica, acquisto di apparecchiature, eventuali onorari o rimborsi ai membri del gruppo di ricerca, pagamenti ad Università/Ospedali, ecc..

Le autorità competenti possono richiedere dettagliate informazioni sui rapporti (economici ecc.) fra il singolo ricercatore e il fabbricante del(i) prodotto(i) interessato, nei casi in cui tali informazioni non siano ovvie.

9. ASSICURAZIONE E REponsABILITA'

I pazienti ed i volontari sani che prendono parte ad uno studio clinico devono essere assicurati in modo soddisfacente contro ogni danno provocato dallo studio. La responsabilità delle parti in causa (sperimentatori, *sponsor*/produttore, ospedali/cliniche, ecc.) deve essere chiaramente definita prima dell'inizio di uno studio su di un medicinale contenente una sostanza attiva.

10. ETICHETTATURE

Le prescrizioni della Direttiva del Consiglio 65/65 CEE e successive modifiche sulla etichettatura devono essere applicate, per analogia, al medicinale o al placebo impiegati in studi clinici. L'etichetta inoltre deve contenere le parole "Per studio clinico" e il nome del medico responsabile dello studio (lo Sperimentatore).

11. SISTEMA DI NOTIFICA/APPROVAZIONE DEGLI STUDI CLINICI

Negli Stati membri, nei quali la normativa sui prodotti medicinali richiede la notifica o una richiesta di autorizzazione prima di iniziare uno studio, devono essere tenute in conto e seguite le norme nazionali. In alcuni Paesi deve essere usato un particolare modulo. La notifica/domanda deve essere firmata dallo sperimentatore, dallo *sponsor* e dal capo della istituzione o dipartimento in cui lo studio deve avere luogo. La(e) persona(e) che firma(n)o sarà(anno) ritenuta(e) responsabile(i) secondo le normative nazionali, della conduzione dello studio comprese tutte le deviazioni del protocollo. La notifica/domanda normalmente deve contenere le informazioni specificate nel modulo, un protocollo dello studio sperimentale con un breve sommario e le informazioni e documentazioni specificate nel seguente documento, ma quanto richiesto può variare tra gli Stati membri. Per un prodotto già autorizzato come prodotto medicinale sarà di norma sufficiente un riferimento alle informazioni già presentate.

In generale le notifiche/domande devono essere presentate alle competenti autorità nelle seguenti situazioni:

- a) prodotti medicinali non autorizzati: tutti gli studi clinici;
- b) medicinali autorizzati, se lo studio è:
 - pianificato per valutare nuove indicazioni;
 - condotto in gruppi di pazienti non studiati in precedenza in modo adeguato;
 - fatti con dosaggi considerevolmente superiori a quelli approvati in precedenza.

Inoltre, in studi di fase IV, per es. studi volti a determinare la frequenza di reazioni avverse o che coinvolgono un numero molto grande di pazienti da trattare (secondo quanto previsto nella autorizzazione alla immissione in commercio) per un periodo molto lungo o la valutazione di strategie terapeutiche, possono richiedere una notifica.

Uno studio multicentrico (limitato ad un solo paese) deve in genere essere considerato come un singolo studio per cui è necessario presentare una sola notifica/domanda completa con il protocollo principale e la documentazione. Oltre a ciò, ogni centro deve presentare un modulo per confermare la sua partecipazione allo studio clinico.

7)

**CONVENZIONE PER LA PROTEZIONE DEI DIRITTI DELL'UOMO E LA
DIGNITÀ DELL'ESSERE UMANO RIGUARDO ALLE APPLICAZIONI
DELLA BIOLOGIA E MEDICINA:
CONVENZIONE SUI DIRITTI DELL'UOMO E LA BIOMEDICINA (*)**

Testo approvato dal Comitato dei Ministri il 19 Novembre 1996

COUNCIL OF EUROPE:

[CONSIGLIO D'EUROPA]

(*) TITOLO ORIGINALE: *Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regards to the application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Directorate of Legal Affairs. Strasbourg, November 19, 1996. DIR/JUR (96)14.*

L'Autrice ringrazia il *Council of Europe* per avere autorizzato la traduzione in lingua italiana e la pubblicazione del presente documento in particolare nella persona di Mr. Malkert, *Directorate of Legal Affairs, Council of Europe, Strasbourg, France*.

PREAMBOLO

Gli Stati membri del Consiglio d'Europa, gli altri Stati e la Comunità Europea firmatari della presente Convenzione,

Considerando la Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo, proclamata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite il 10 Dicembre 1948;

Considerando la Convenzione per la Tutela dei Diritti dell'Uomo e delle Libertà Fondamentali del 4 Novembre 1950;

Considerando la Carta Sociale Europea del 18 Ottobre 1961;

Considerando il Patto Internazionale sui Diritti Civili e Politici e il Patto Internazionale Relativo ai Diritti Economici, Sociali e Culturali del 16 Dicembre 1966;

Considerando la Convenzione per la Protezione dell'Individuo riguardo all'Elaborazione Automatica dei Dati Personali del 28 gennaio 1981;

Considerando anche la Convenzione sui Diritti del Bambino del 20 Novembre 1989;

Considerando che lo scopo del Consiglio d'Europa è il raggiungimento di una unione più stretta tra i suoi membri e che uno dei mezzi mediante il quale questo scopo può essere raggiunto è il mantenimento e la realizzazione ulteriore dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali;

Consapevoli dei rapidi sviluppi della biologia e della medicina;

Convinti della necessità di rispettare l'essere umano sia come individuo che come membro della specie umana e riconoscendo l'importanza di assicurare la dignità dell'essere umano;

Consapevoli che un uso sbagliato della biologia e della medicina possono portare ad azioni che possono essere pericolose per la dignità umana;

Affermando che i progressi della biologia e della medicina dovrebbero essere utilizzati per il beneficio delle generazioni presenti e future;

Sottolineando la necessità di una cooperazione internazionale affinché l'umanità tutta intera possa godere dei benefici [recati] dalla biologia e medicina;

Riconoscendo l'importanza di promuovere un dibattito pubblico sulle questioni

poste dall'applicazione della biologia e della medicina e sulle risposte brevi da fornire;

Desiderosi di ricordare a tutti i membri della società i loro diritti e le loro responsabilità;

Prendendo in considerazione i lavori dell'Assemblea Parlamentare in questo campo, compresa la Raccomandazione 1160 (1991) sull'elaborazione di una Convenzione di Bioetica;

Decisi a prendere le misure necessarie a garantire la dignità dell'essere umano e i diritti e le libertà fondamentali della persona nel campo delle applicazioni della biologia e della medicina;

Si sono accordati così come segue:

CAPITOLO I

DISPOSIZIONI GENERALI

Articolo 1. (Oggetto e finalità)

Le Parti di cui alla presente Convenzione dovranno proteggere la dignità e l'identità di tutti gli esseri umani e garantiscono ad ogni persona, senza discriminazione, il rispetto della sua integrità e dei suoi altri diritti e libertà fondamentali riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina.

Ogni Parte prende nel suo diritto interno le misure necessarie per rendere efficaci le disposizioni della presente Convenzione.

Articolo 2. (Primato dell'essere umano)

L'interesse e il benessere dell'essere umano dovranno prevalere sul solo interesse della società e della scienza.

Articolo 3. (Accesso equo alle cure sanitarie)

Le Parti, tenuto conto dei bisogni della salute e delle risorse disponibili dovranno prendere le misure appropriate in vista di assicurare, ciascuna nella propria [sfera di] giurisdizione, un accesso equo a cure della salute di qualità appropriata.

Articolo 4. (Obblighi professionali)

Ogni intervento nel campo della salute, compresa la ricerca, deve essere effettuato nel rispetto delle norme e degli obblighi professionali.

CAPITOLO II

CONSENSO

Articolo 5. (Regola generale)

Un intervento nel campo della salute può essere effettuato solo dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato.

Questa persona riceve innanzi tutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento nonché sulle conseguenze e i suoi rischi.

Questa persona [interessata] può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso.

Articolo 6. (Protezione delle persone che non hanno la capacità di dare il consenso)

1. Sotto riserva dei seguenti articoli 17 e 20, un intervento può essere effettuato su una persona che non ha capacità di dare il consenso, solo per un diretto beneficio della stessa.
2. Quando, secondo legge, un minore non ha la capacità di dare consenso a un intervento questo può essere effettuato solo con l'autorizzazione del suo (o la sua) rappresentante o di un'autorità o di una persona o di un organo destinato dalla legge. Il parere di un minore dovrà essere preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità.
3. Allorquando, secondo la legge, un maggiorenne, a causa di un handicap mentale, di una malattia o per un motivo simile, non ha la capacità di dare consenso ad un intervento questo può essere effettuato solo con l'autorizzazione del suo (la sua) rappresentante, di una autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. La persona interessata dovrà prendere parte, nei limiti del possibile, alla procedura di autorizzazione.
4. Il rappresentante, l'autorità, la persona o l'organo menzionati ai precedenti paragrafi 2 e 3 dovranno ricevere, alle stesse condizioni, l'informazione menzionata all'art. 5.
5. L'autorizzazione menzionata ai paragrafi 2 e 3 può, in qualsiasi momento, essere ritirata nell'interesse della persona di cui si tratta.

Articolo 7. (Tutela delle persone che soffrono di un disturbo mentale)

Sotto riserva delle condizioni di protezione previste dalla legge comprendenti le procedure di sorveglianza e di controllo e le vie di ricorso, una persona che soffre di un disturbo mentale grave può essere sottoposta senza il proprio consenso a un intervento avente per oggetto il trattamento di questo disturbo solo quando senza un tale trattamento vi è il rischio di un serio pericolo per la sua salute.

Articolo 8. (Situazioni d'urgenza)

Allorquando, a causa di una situazione d'urgenza, il consenso appropriato non può essere ottenuto, può essere effettuato immediatamente qualsiasi intervento medico indispensabile per il beneficio della salute interessata.

Articolo 9. (Desideri precedentemente espressi)

I desideri precedentemente espressi a proposito di un intervento medico da parte di un paziente che, al momento dell'intervento, non è in grado di esprimere la sua volontà, saranno tenuti in considerazione.

CAPITOLO III

VITA PRIVATA E DIRITTO DELL'INFORMAZIONE

Articolo 10. (Vita privata e diritto dell'informazione)

1. Ogni persona ha diritto al rispetto della propria vita privata per quanto concerne le informazioni relative alla propria salute.
2. Ogni persona ha il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la volontà di una persona di non essere informata a proposito deve essere rispettata.
3. In casi eccezionali, la legge può prevedere nell'interesse del paziente, delle restrizioni all'esercizio dei diritti menzionati al paragrafo 2.

CAPITOLO IV

GENOMA UMANO

Articolo 11. (Non discriminazione)

Ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata.

Articolo 12. (Test genetici predittivi)

I test predittivi di malattie genetiche o che permettono sia di identificare il soggetto come portatore di un gene responsabile di una malattia sia di rivelare una predisposizione o una suscettibilità genetica a una malattia possono essere effettuati solo per fini medici o di ricerca legata a fini medici e soggetta a consulenza genetica appropriata.

Articolo 13. (Interventi sul genoma umano)

Un intervento che ha come obiettivo di modificare il genoma umano non può essere intrapreso che per scopi preventivi, diagnostici o terapeutici, e solamente se il suo scopo non è introdurre una modifica nel genoma di nessuno dei discendenti.

Articolo 14. (Non selezione del sesso)

L'utilizzazione di tecniche di procreazione medico-assistita non è ammessa per scegliere il sesso del nascituro, salvo quando deve essere evitata una malattia ereditaria legata al sesso.

CAPITOLO V

RICERCA SCIENTIFICA

Articolo 15. (Regola generale)

La ricerca scientifica nel campo della biologia e della medicina si esercita liberamente sotto riserva delle disposizioni della presente Convenzione e delle altre disposizioni giuridiche che assicurano la protezione dell'essere umano.

Articolo 16. (Tutela delle persone che sono sottoposte ad una ricerca)

La ricerca su una persona può essere intrapresa solo se tutte le seguenti condizioni vengono rispettate:

- i) non esiste metodo alternativo alla ricerca sugli esseri umani di efficacia paragonabile,
- ii) i rischi che può correre la persona non sono sproporzionati in rapporto con i benefici potenziali della ricerca,
- iii) il progetto di ricerca è stato approvato da una Commissione dopo un esame indipendente sul piano del suo merito scientifico, compresa una valutazione dell'importanza dell'obiettivo della ricerca nonché una revisione pluridisciplinare della sua accettabilità sul piano etico,
- iv) la persona che si presta ad una ricerca è stata informata dei suoi diritti e delle garanzie previste dalla legge per la sua tutela,
- v) il consenso di cui all'art. 5 è stato donato espressamente, specificamente ed è stato documentato [per iscritto]. Questo consenso può, in ogni momento, essere liberamente ritirato.

Articolo 17. (Tutela delle persone che non hanno la capacità di consentire ad una ricerca)

1. La ricerca su una persona senza la capacità di dare il consenso come stipulato nell'art. 5 può essere intrapresa solo se vengono rispettate tutte le condizioni seguenti:

- i. le condizioni enunciate nell'art. 16 dal sottoparagrafo (i) al (iv) sono soddisfatte;
- ii. i risultati attesi dalla ricerca comportano un beneficio reale e diretto per la salute;
- iii. la ricerca con una efficacia paragonabile non può essere condotta su dei soggetti capaci di consentirvi;
- iv. l'autorizzazione prevista all'art. 6 è stata data specificamente per iscritto, e
- v. che la persona non vi oppone rifiuto.

2. A titolo eccezionale e nelle condizioni di tutela previste dalla legge, quando la ricerca non ha la potenzialità di produrre risultati di beneficio diretto per la salute della persona interessata, tale ricerca può essere autorizzata se le condizioni enunciate nei sottoparagrafi (i),(iii),(iv) e (v) del paragrafo 1 qui sopra riportato, e alle condizioni aggiuntive seguenti:

- i. la ricerca ha per oggetto di contribuire, con un miglioramento significativo della conoscenza scientifica dello stato della persona, della sua malattia o del suo disturbo, all'ottenimento a termine, di risultati che permettano un beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della medesima malattia o disturbo o che presentino le stesse caratteristiche,
- ii. la ricerca presenta solo un rischio minimo e una costrizione minima per la persona interessata.

Articolo 18. (Ricerca sugli embrioni *in vitro*)

- 1. Quando la ricerca sugli embrioni *in vitro* è ammessa dalla legge, questa assicura una protezione adeguata all'embrione.
- 2. La costituzione di embrioni umani a fini di ricerca è vietata.

CAPITOLO VI

PRELIEVO DI ORGANI E DI TESSUTI DA DONATORI VIVENTI A FINI DI TRAPIANTO

Articolo 19. (Regola generale)

- 1. Il prelievo di organi o di tessuti da una persona vivente ai fini di trapianto può essere effettuato solamente nell'interesse terapeutico del ricevente, quando non si dispone di organo o di tessuto appropriati di una persona deceduta nè di metodo terapeutico alternativo di efficacia paragonabile.
- 2. Il consenso di cui all'art. 5 deve essere dato espressamente sia per iscritto sia davanti a un Organizzazione ufficiale.

Articolo 20. (Tutela delle persone incapaci di consentire al prelievo [d'organo])

- 1. Nessun prelievo d'organo o di tessuto può essere effettuato su una persona che non ha la capacità di consentire con

- iii. la donazione deve essere di natura tale da preservare la vita del ricevente,
- iv. l'autorizzazione prevista ai paragrafi 2 e 3 dell'art.6 è stata data specificamente e per iscritto, secondo la legge e in accordo con l'organo competente,
- v. il donatore potenziale interessato non oppone rifiuto.

CAPITOLO VII

DIVIETO DI PROFITTO E UTILIZZAZIONE DI UNA PARTE DEL CORPO UMANO

Articolo 21. (Divieto di profitto)

Il corpo umano e le sue parti non debbono dare origine, in quanto tali, a guadagno economico.

Articolo 22. (Utilizzo di una parte del corpo umano prelevato)

Quando, nel corso di un intervento, è rimossa qualsiasi parte del corpo umano, questa può essere conservata e utilizzata per scopo diverso da quello per cui è stata prelevata in conformità alle procedure di informazione e di consenso appropriate.

CAPITOLO VIII

VIOLAZIONE DELLE DISPOSIZIONI DELLA CONVENZIONE

Articolo 23. (Violazione dei diritti o principi)

Le parti dovranno assicurare una tutela giurisdizionale appropriata al fine di prevenire o fare cessare a breve scadenza una violazione illecita ai diritti e ai principi enunciati nella presente Convenzione.

Articolo 24. (Risarcimento per danno ingiusto).

La persona che ha subito un danno ingiustificato risultante da un intervento ha diritto ad un equo indennizzo nelle condizioni e secondo le modalità previste dalla legge.

Articolo 25. (Sanzioni)

Le parti dovranno provvedere alle sanzioni appropriate da applicare nel caso di trasgressione alle disposizioni della presente Convenzione.

CAPITOLO IX

RELAZIONE FRA LA PRESENTE CONVENZIONE E ALTRE DISPOSIZIONI

Articolo 26. (Restrizione all'esercizio dei diritti)

1. Nessuna restrizione dovrà essere posta all'esercizio dei diritti e disposizioni di tutela contenute in questa Convenzione ad eccezione di quelle che sono prescritte per legge e sono necessarie, in una società democratica, alla sicurezza pubblica, alla prevenzione delle infrazioni penali, alla protezione della salute pubblica o alla protezione dei diritti e libertà altrui.
2. Le restrizioni contemplate nei precedenti paragrafi non possono essere applicate agli articoli 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20 e 21.

Articolo 27. (Protezione più estesa).

Nessuna delle disposizioni della presente Convenzione sarà interpretata come limitante altrimenti o recante pregiudizio alla facoltà di ciascuna Parte di accordare una tutela di misura più estesa a riguardo delle applicazioni della biologia e della medicina rispetto a quelle previste dalla presente Convenzione.

CAPITOLO X

DIBATTITO PUBBLICO

Articolo 28. (Dibattito pubblico)

Le Parti di cui alla presente Convenzione dovranno vigilare a che le domande fondamentali poste dallo sviluppo della biologia e della medicina siano oggetto di un dibattito pubblico appropriato alla luce, in particolare, delle implicazioni mediche, sociali, economiche, etiche e giuridiche pertinenti e che la loro possibile applicazione sia oggetto di consultazioni appropriate.

CAPITOLO XI

INTERPRETAZIONE E SEGUITO DELLA CONVENZIONE

Articolo 29. (Interpretazione della Convenzione)

La Corte Europea dei Diritti dell'Uomo può dare, senza diretto riferimento a qualsiasi procedimento specifico in pendenza [di discussione] in una Corte, dei pareri consultivi su delle questioni giuridiche che concernono l'interpretazione della presente Convenzione su richiesta:

- del Governo di una Parte, dopo averne informato le altre Parti,
- del Comitato istituito dall'art. 32, nella sua composizione ristretta ai Rappresentanti delle Parti di cui alla presente Convenzione, per decisione presa a maggioranza dei due terzi dei voti espressi.

Articolo 30. (Rapporti sull'applicazione della Convenzione)

Su recepimento di una richiesta del Segretario Generale del Consiglio d'Europa, ogni Parte dovrà fornire le spiegazioni richieste sul modo in cui il diritto interno del proprio Paese assicura l'applicazione effettiva di tutte le disposizioni di questa Convenzione.

CAPITOLO XII

PROTOCOLLI

Articolo 31. (Protocolli)

[Dei] Protocolli possono essere elaborati in conformità all'art. 32, nell'ottica di sviluppare, in campi specifici, i principi contenuti nella presente Convenzione.

I Protocolli sono aperti alla firma dei Firmatari la Convenzione. Essi dovranno essere sottomessi a ratifica, accettazione o approvazione. Un Firmatario non può ratificare, accettare o approvare i Protocolli senza avere precedentemente o contemporaneamente ratificato, accettato o approvato la Convenzione.

CAPITOLO XIII

EMENDAMENTI ALLA CONVENZIONE

Articolo 32. (Emendamenti alla Convenzione)

1. I compiti affidati al «Comitato» nel presente articolo e nell'articolo 29 dovranno essere effettuati dal Comitato Direttivo per la Bioetica (CDB), o da un altro comitato designato a questo fine dal Comitato dei Ministri.
2. Senza pregiudizio delle disposizioni specifiche dell'art. 29, ogni Stato membro del Consiglio d'Europa così come ogni Parte di cui alla presente Convenzione che non è membro del Consiglio d'Europa, può essere rappresentato nel Comitato e dispone di un voto, quando il Comitato adempie ai compiti affidatigli dalla presente Convenzione.
3. Ogni Stato menzionato all'art. 33 o invitato ad aderire alla Convenzione in accordo alle disposizioni dell'art.34, che non è una Parte nella presente Convenzione, può designare un osservatore presso il Comitato. Se la Comunità Europea non è Parte, essa può essere rappresentata da un osservatore presso il Comitato.

4. Al fine di tenere conto degli sviluppi scientifici, la presente Convenzione dovrà essere esaminata in seno al Comitato non più tardi di cinque anni dopo la sua entrata in vigore e, in seguito, ad intervalli tali così come il Comitato determinerà.

5. Ogni proposta di emendamenti alla presente Convenzione come ogni proposta di Protocollo o di emendamenti a un Protocollo, presentata da una Parte, dal Comitato o dal Comitato dei Ministri, dovrà essere comunicata al Segretario Generale del Consiglio d'Europa e trasmessa a cura dello stesso agli Stati membri del Consiglio d'Europa, alla Comunità Europea, a ogni Firmatario, a ogni Parte, a ogni Stato invitato a firmare la presente Convenzione in accordo alle disposizioni dell'art. 33, e a ogni Stato invitato ad aderirvi conformemente alle disposizioni dell'art. 34.

6. Il Comitato dovrà esaminare la proposta non più tardi di due mesi dopo che è stata trasmessa dal Segretario Generale in conformità al paragrafo 5. Il Comitato sottopone il testo adottato da una maggioranza di due terzi dei voti espressi dal Comitato dei Ministri. Dopo la sua approvazione, questo testo dovrà essere trasmesso alle Parti per la sua ratifica, sua accettazione o sua approvazione.

7. Ogni emendamento entrerà in vigore, riguardo alle Parti che l'hanno accettato, il primo giorno del mese che segue la scadenza del periodo di un mese dopo la data alla quale cinque Parti, ivi compresi almeno quattro Stati membri del Consiglio d'Europa, avranno informato il Segretario Generale che essi l'hanno accettato.

Per ogni Parte che successivamente la accetta, l'emendamento entrerà in vigore il primo giorno del mese che segue la scadenza del periodo di un mese dopo la data alla quale la suddetta Parte avrà informato il Segretario Generale della sua accettazione.

CAPITOLO XIV

CLAUSOLE FINALI

Articolo 33. (Firma, ratifica ed entrata in vigore)

1. La presente Convenzione è aperta alla firma degli Stati membri del Consiglio d'Europa, degli Stati non membri che hanno partecipato alla sua elaborazione e della Comunità Europea.

2. La presente Convenzione sarà sottoposta a ratifica, accettazione o approvazione. I documenti di ratifica, di accettazione o di approvazione dovranno essere depositati presso il Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

3. La presente Convenzione entrerà in vigore il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data alla quale cinque Stati, tra i quali almeno quattro Stati membri del Consiglio d'Europa, avranno espresso il loro consenso ad essere vincolati dalla Convenzione in conformità alle disposizioni del paragrafo 2 del presente articolo.

4. Per ogni Firmatario che esprimerà ulteriormente il suo consenso a essere vincolato alla Convenzione, questa entrerà in vigore il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data di deposito del suo documento di ratifica, di accettazione o di approvazione.

Articolo 34. (Stati non membri)

1. Dopo l'entrata in vigore della presente Convenzione, il Comitato dei Ministri del Consiglio d'Europa potrà, dopo consultazione delle Parti, invitare ogni Stato non membro del Consiglio d'Europa ad aderire alla presente Convenzione con una decisione presa con la maggioranza prevista all'articolo 20 sottoparagrafo d) dello Statuto del Consiglio d'Europa e all'unanimità dei voti dei rappresentanti degli Stati contraenti aventi il diritto di sedere in Comitato dei Ministri.
2. Per ogni Stato aderente, la Convenzione dovrà entrare in vigore il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data di deposito del documento di adesione presso il Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

Articolo 35. (Applicazione territoriale)

1. Ogni firmatario può, al momento della firma o al momento del deposito del suo documento di ratifica, di accettazione o di approvazione, designare il territorio o i territori ai quali si applicherà la presente Convenzione. Ogni altro Stato può formulare la stessa dichiarazione al momento del deposito del suo documento di adesione.
2. Ogni Parte può, in qualsiasi momento, in seguito, con una dichiarazione indirizzata al Segretario Generale del Consiglio d'Europa, estendere l'applicazione della presente Convenzione a ogni altro territorio designato nella dichiarazione e per il quale essa assicura le relazioni interpersonali o per la quale essa è stata autorizzata a stipulare. La Convenzione entrerà in vigore riguardo a questo territorio il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data di ricevimento della dichiarazione da parte del Segretario Generale.
3. Ogni dichiarazione fatta nell'ambito dei due paragrafi precedenti, per ciò che concerne ogni territorio designato nella dichiarazione, potrà essere ritirata da una notifica indirizzata al Segretario Generale. La revoca avrà effetto il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data di ricevimento della notifica da parte del Segretario Generale.

Articolo 36. (Riserve)

1. Ogni Stato e la Comunità Europea, possono, al momento della firma della presente Convenzione o del documento di ratifica, formulare una riserva al contenuto di una disposizione particolare della Convenzione, nella misura in cui una legge in quel momento in vigore sul suo territorio non è conforme a questa disposizione. Le riserve di carattere generale non dovranno essere autorizzate ai sensi del presente articolo.
2. Ogni riserva emessa in conformità al presente articolo comporta una breve esposizione della legge pertinente.
3. Ogni parte che estende l'applicazione della presente Convenzione a un territorio designato da una dichiarazione prevista in applicazione del paragrafo 2 dell'art. 35 può per quanto riguarda il territorio in oggetto, formulare una riserva, in conformità alle disposizioni dei paragrafi precedenti.

4. Ogni Parte che ha formulato la riserva prevista nel presente articolo può ritirarla a mezzo di una dichiarazione indirizzata al Segretario Generale del Consiglio d'Europa. La revoca avrà effetto il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di un mese dopo la data di ricevimento da parte del Segretario Generale.

Articolo 37. (Denuncia)

1. Ogni Parte può, in qualsiasi momento, denunciare la presente Convenzione per mezzo di una notifica indirizzata al Segretario Generale del Consiglio d'Europa.

2. La notifica avrà effetto il primo giorno del mese che segue la scadenza di un periodo di tre mesi dopo la data di ricevimento della notifica da parte del Segretario Generale.

Articolo 38. (Notifiche)

Il Segretario Generale del Consiglio d'Europa notificherà agli Stati membri del Consiglio, alla Comunità Europea, a ogni Firmatario, a ogni Parte e ad ogni altro Stato che è stato invitato ad aderire alla presente Convenzione:

- a. ogni firma;
- b. il deposito di ogni documento di ratifica, di accettazione, di approvazione o di adesione;
- c. ogni data di entrata in vigore della presente Convenzione, in conformità ai suoi artt. 33 e 34;
- d. ogni emendamento o protocollo adottato in conformità all'art. 32, e la data alla quale questo emendamento o protocollo entra in vigore;
- e. ogni dichiarazione formulata in virtù delle disposizioni dell'art. 35;
- f. ogni riserva e ogni revoca di riserva formulate in conformità alle disposizioni dell'art. 36;
- g. ogni altro atto, notifica o comunicazione che si riferiscono alla seguente Convenzione.

In fede di ciò, i sottoscritti, debitamente autorizzati a tale scopo, hanno firmato la presente Convenzione.

Redatto a....., il.....(*), in francese e in inglese, i due testi fanno egualmente fede, in un solo esemplare che sarà depositato negli archivi del Consiglio d'Europa. Il Segretario Generale del Consiglio d'Europa ne trasmetterà copie certificate e [conformi] a ciascuno degli Stati membri del Consiglio d'Europa, alla Comunità Europea, agli Stati non membri che hanno partecipato all'elaborazione della presente Convenzione, e ad ogni Stato invitato ad aderire alla presente Convenzione.

(*) La data di apertura per la firma di questa Convenzione sarà fissata più tardi dal Comitato dei Ministri.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

Direttore responsabile: Vilma Alberani

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione, totale o parziale, della Serie Relazioni
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 1998 (n. 4)

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nella Serie Relazioni è dei singoli autori*