

La normativa sulla protezione dei soggetti partecipanti a studi clinici in Italia: dagli anni Novanta al 2004

Gabriella SCUDERI (a), Laura GUIDONI (b), Francesco ROSMINI (c) e Carlo PETRINI (c)

(a) Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate;

(b) Dipartimento di Tecnologie e Salute;

(c) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - Con una trattazione cronologica, gli autori analizzano alla luce dei principi di bioetica la normativa italiana che ha riguardato la protezione del soggetto umano partecipante a sperimentazioni cliniche dal 1990 al settembre 2004, con la relativa istituzione dei Comitati Etici e l'adozione dello strumento del consenso informato. Sono presentate le connessioni che fin dall'origine hanno legato la normativa italiana a quella europea. Durante tale periodo il recepimento delle linee-guida di buona pratica clinica, prima nel '92 e quindi nel '97, ha portato al formarsi e consolidarsi di queste importanti istituzioni e alla formazione di una rete dei Comitati Etici per la sperimentazione coordinati al livello centrale. Sono esaminate in particolare: la sperimentazione clinica dei farmaci, dei dispositivi medici e delle radiazioni ionizzanti. Se ne discutono alcune implicazioni di etica.

Parole chiave: bioetica, normativa, comitati etici, consenso informato, sperimentazione clinica, farmaci, dispositivi medici, radiazioni ionizzanti, Italia.

Summary (*Italian regulation on the protection of human subjects participating to clinical studies, from the Nineties to 2004*). - In chronological order, and in the light of bioethics principles, the authors describe the Italian regulation which concerns the protection of human subjects participating in clinical trials from 1990 to July 2004, the related institution of Ethical Committees and the adoption of the tool of the informed consent. The publication includes the ties that have connected the Italian regulations to the European one since the beginning. During such period, the reception of the Good Clinical Practice guidelines - which occurred in 1992 first, and finally in 1997 - has led to the establishment and the fostering of such important institutions as well as to the shaping of a network of Ethical Committees working on clinical trials and coordinated at a central level. In this paper the authors examine in particular: clinical trials of medicinal products, of medical devices and of ionizing radiations. Some implications of ethics are also discussed.

Key words: bioethics, legislation, Ethical Committees, informed consent, clinical trials, medicinal products, medical devices, ionizing radiations, Italy.

Introduzione

In Italia, la normativa sulla protezione del soggetto partecipante a ricerche ha preso avvio dalla normativa europea, riguardando in un primo momento la sperimentazione clinica dei farmaci, la relativa istituzione dei comitati etici e l'adozione dello strumento del consenso informato (per precedenti rassegne in proposito si vedano: [1, 2]). Successivamente sono stati considerati altri campi in particolare l'uso dei dispositivi medici e quello delle radiazioni ionizzanti [3]. Ne viene data qui di seguito una sintetica trattazione.

Nel presente articolo non ci si è addentrati nel dibattito che su riviste scientifiche a livello sia nazionale, sia internazionale, ha accompagnato e continua ad accompagnare l'elaborazione normativa. Poiché scopo dell'articolo è fornire una sintesi della normativa, e quindi della posizione "istituzionale" italiana sulla materia, viene riportata anche la posizione del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB).

Non vengono qui considerati gli aspetti relativi alla *privacy* e viene dunque esclusa la normativa sulla protezione dei dati personali.

Le origini a partire dalla normativa comunitaria europea

Sino dagli anni '70, molti sono stati gli atti normativi adottati nell'Unione Europea (a quel tempo Comunità Economica Europea, CEE) riguardanti la produzione e registrazione dei farmaci.

Tra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90, nella CEE, si è cominciato a legiferare in particolar modo sugli aspetti etici delle sperimentazioni cliniche (queste consistono in studi sui farmaci condotti sui soggetti umani dopo completamento delle analoghe prove sugli animali e vengono classificate in 4 fasi (Tab. 1), secondo la FDA statunitense già dal 1977 [4], e successivamente ridefinite nell'allegato alla Direttiva 91/507/CEE (Annesso 1, ref. [1]).

Importanti nella storia della normativa europea sono stati: la Direttiva 93/39/CEE (Annesso 1, ref. [2]), che ha formalmente istituito un gruppo europeo di esperti, il Committee for Proprietary of Medicinal

Products (CPMP) o Comitato per le Specialità Medicinali per uso umano (CSM) che esamina tutte le questioni riguardanti le autorizzazioni e la vigilanza di un medicinale e che sin dalla sua antecedente costituzione ha lavorato per la definizione delle norme a protezione dei soggetti umani; il Regolamento 2309/93/CEE (Annesso 1, ref. [3]), che ha istituito la European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA) o Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali mentre il CPMP è stato da essa assorbito come organo tecnico.

Ma già precedentemente, la Direttiva 91/507/CEE del 17 luglio 1991 (Annesso 1, ref. [1]), (nell'allegato che ha sostituito l'allegato alla direttiva 75/318/CEE) ha emanato le prime *Good Clinical Practice* (GCP) o *Norme di buona pratica clinica* (BPC), stilate nel 1989 [5].

Queste erano le norme tecniche e procedurali di riferimento, adottate dal CPMP, per l'effettuazione e la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sui soggetti umani che venivano condotti nell'ambito della CEE. Queste norme divennero operative nel luglio 1991 per tutti i Paesi aderenti alla Comunità.

La Direttiva dichiarava che tutte le fasi della sperimentazione clinica devono essere condotte secondo i principi della BPC e in ottemperanza alla Dichiarazione di Helsinki [6], la quale, nata in ambito medico, costituisce la base del codice deontologico dello sperimentatore in relazione alla ricerca medica e biomedica; essa viene periodicamente revisionata e l'ultima revisione è stata emanata ad Edimburgo nell'ottobre 2000.

Nell'allegato della Direttiva, nel capitolo riguardo alla documentazione delle prove cliniche, veniva affermato che: 1) le sperimentazioni cliniche dovevano avere un gruppo di soggetti di controllo (*controlled clinical trials* ovvero sperimentazioni cliniche controllate) e, ove possibile, l'allocatione dei soggetti tra gruppo sperimentale e gruppo di controllo doveva essere casuale, ossia randomizzata; 2) ogni altro tipo di sperimentazione andava giustificata; 3) il trattamento di controllo poteva consistere in un medicinale noto ovvero in un placebo, la scelta pur dipendendo da considerazioni di carattere etico.

Mentre in precedenza, per gli aspetti di etica, si faceva riferimento esclusivamente alla sensibilità individuale del ricercatore, le GCP del 1991 imponevano l'adozione di alcuni concetti fondamentali per garantire la protezione dei soggetti di sperimentazione, i cui punti salienti erano:

- l'approvazione del Comitato di Etica (organismo indipendente costituito da medici e altri esperti non coinvolti nella sperimentazione, nel seguito chiamato Comitato Etico, in accordo con la dizione della normativa) per la tutela della sicurezza, del benessere e dei diritti umani dei partecipanti;

Tabella 1. - Sintetica definizione della varie fasi di cui si compone una sperimentazione clinica

Fase	Definizione
I	La fase I identifica studi condotti su volontari, generalmente sani, e comprende la verifica della tollerabilità, della farmacocinetica, del metabolismo e della farmacodinamica, in relazione all'introduzione di un nuovo medicinale. Sono studi aventi scopi conoscitivi e non terapeutici. Il numero di pazienti è limitato.
II	La fase II è relativa a studi terapeutici pilota per dimostrare l'attività di un medicinale e valutarne la sicurezza a breve termine 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, spesso secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo).
III	La fase III comporta studi su gruppi di pazienti più numerosi al fine di determinare l'efficacia di un medicinale anche in relazione al rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine. Il disegno sperimentale comprende il gruppo di controllo ed è preferibilmente in doppio cieco randomizzato.
IV	Per fase IV si intendono gli studi condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per determinate indicazioni terapeutiche. Sono spesso studi osservazionali e coinvolgono un gran numero di pazienti. In base alla nostra legislazione gli studi clinici miranti ad indagare nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni vanno considerati alla stregua di studi su nuovi prodotti medicinali.

- l'ottenimento del consenso informato dei partecipanti con la precisa definizione delle informazioni da fornire al soggetto;

- la definizione dei ruoli di ricercatori, *monitor* e *sponsor* e le loro responsabilità;

- la garanzia della validità scientifica e della credibilità dei risultati ottenuti;

- la possibilità per l'autorità sanitaria di condurre vere e proprie ispezioni nel corso della sperimentazione.

Riguardo al consenso informato del soggetto della sperimentazione, le GCP del 1991 stabilivano:

- in ogni studio devono applicarsi i principi relativi al consenso informato contenuti nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki ;

- l'informazione deve essere fornita, ogni qualvolta ciò sia possibile, sia in forma scritta, sia verbale testimoniata. Deve cioè esistere un testo, approvato dal Comitato Etico, dove debbono essere dettagliatamente riportati tutti i particolari dello studio (scopi della sperimentazione, modalità di esecuzione, trattamento di controllo ed eventuale placebo, diritti dei partecipanti, inconvenienti, possibili rischi e vantaggi attesi nel corso dello studio, esistenza di terapie alternative).

Dopo l'emanazione delle prime norme di GCP, ben presto si è però avvertita l'esigenza di una nuova normativa più precisa e particolareggiata, che tenesse anche conto delle indicazioni proposte da altre organizzazioni internazionali.

Precedentemente, nel gennaio 1987, il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) aveva infatti stilato i *Principi di etica medica* [7]. Nel febbraio 1993, il CIOMS e la World Health Organization, congiuntamente, avevano poi promulgato la *Guida internazionale per la ricerca biomedica sui soggetti umani* [8]. Nel dicembre 1993, l'Assemblea Generale dell'ONU aveva emanato i *Principi per la prevenzione per la salute mentale* [9]. Nel 1994, la WHO aveva messo a punto la *Guida internazionale per la buona pratica clinica nelle sperimentazioni dei farmaci* [10].

Parallelamente al lavoro di elaborazione della normativa da parte della Comunità Europea, si è avuto anche il contributo del Consiglio d'Europa che ha affermato la tutela dei diritti dell'uomo nella ricerca biomedica con l'emanazione della Convenzione di Oviedo [11]. La Convenzione di Oviedo è stata approvata dal Consiglio d'Europa nel novembre 1996 ed è stata firmata da tutti gli Stati Membri ad Oviedo il 4 aprile 1997. Sono inoltre, stati emanati alcuni *Protocolli aggiuntivi* alla Convenzione ed, in particolare, per quanto riguarda i temi affrontati in questo contesto, il *Protocollo addizionale riguardante la ricerca biomedica* del giugno 2004 [12].

Riprendendo la storia della emanazione della normativa europea, sulla base dei documenti precedentemente citati, nel 1995, la International Conference on

Harmonization (ICH) - un ente di cooperazione tra le autorità regolatorie dell'Unione Europea (per essa il CPMP), del Giappone e degli Stati Uniti ed i rappresentanti dell'industria farmaceutica, con lo scopo di armonizzare le procedure di valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci - ha edito le nuove linee guida di GCP [13], che costituiscono il più aggiornato standard internazionale. Esse sono state adottate successivamente dall'EMA: nella seduta del 17 luglio 1996, il CPMP, nel documento E6, ha fatto proprie le linee guida stilate dall'ICH che sono state pubblicate come *CPMP/ICH GCP: consolidated guidelines* [14]. Queste linee guida sono state adottate come norme dalla CEE, e da Giappone, Stati Uniti, Australia, Canada, oltre che da alcuni Paesi del Nord Europa e dalla WHO. Nella CEE esse sono entrate in vigore a partire dal 17 gennaio 1997 e sono attualmente in vigore.

Le nuove GCP costituiscono il nuovo standard di etica e qualità scientifica per progettare, condurre e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani e anche altre sperimentazioni cliniche non correlate all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci. In esse vengono descritti i principi generali di GCP che devono essere ispirati alla Dichiarazione di Helsinki e al rispetto di diritti, sicurezza e benessere dei soggetti.

In particolare, vengono affermati compiti e responsabilità delle figure di sperimentatore, *sponsor* e *monitor*. Inoltre, vengono istituiti i principali organi collegiali di una sperimentazione clinica e ne vengono dettagliate la composizione, le funzioni e l'operatività:

- Steering Committee ovvero comitato guida della sperimentazione, commissione responsabile delle decisioni definitive riguardo la conduzione del *trial*;

- Data Safety and Monitoring Committee ovvero comitato indipendente per il monitoraggio dei dati e della sicurezza a cui competono: esame e valutazione di errori nelle procedure dello studio e delle reazioni avverse sospette; analisi *a priori* (*pilot study*) ossia prima di avviare tali ricerche; valutazioni indipendenti *ad interim* del tasso di malattia nel gruppo di controllo allo scopo di decidere sull'opportunità di estendere il periodo di osservazione della sperimentazione. Esso deve comunicare i propri suggerimenti al comitato guida il quale deciderà se intraprendere delle azioni o eventualmente chiudere la sperimentazione in anticipo;

- Independent Ethical Committee ovvero il comitato etico indipendente e l'Institutional Review Board (IRB) ovvero il comitato di revisione dell'istituzione.

Vengono descritti i criteri dei principali documenti, ed in particolare del Protocollo dello studio e del Dossier per lo sperimentatore nonché delle procedure operative standard (POS) e di assicurazione di qualità. Viene soprattutto ribadito l'obbligo di ottenere il consenso informato. Esso prevede numerose condizioni.

In particolare esso deve: essere in forma scritta; adottare un linguaggio semplice; essere revisionato dal Comitato Etico/IRB; essere ottenuto dopo avere fornito una informazione completa, senza coercizione e lasciando un ragionevole periodo di tempo di riflessione; essere firmato; rilasciato in copia al soggetto e, per i soggetti vulnerabili, deve essere prevista la presenza e l'operato di un testimone imparziale o rappresentante legalmente autorizzato.

Per quanto riguarda la regolamentazione del Comitato Etico o dell'IRB, permangono le due denominazioni, ma i due organismi hanno una funzione sostanzialmente identica per quanto riguarda composizione, compiti, modalità di operatività. Tali organismi devono garantire i diritti, la sicurezza, il benessere dei soggetti umani della ricerca ed effettuare la revisione del Protocollo. Lo *status* legale può variare da Stato a Stato. Si stabilisce che il Comitato Etico sia costituito da almeno 5 membri, che un membro appartenga ad aree non scientifiche ed almeno un membro sia indipendente dall'istituzione nella quale viene condotta la ricerca; devono inoltre essere presenti persone esterne con competenze in specifiche aree.

Successivamente la Comunità Europea, concludendo un dibattito iniziato nel 1997, ha emanato una nuova normativa, la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo (Annesso 1, ref. [4]), che è finalizzata all'armonizzazione delle norme che regolano la sperimentazione clinica sull'uomo. Anch'essa, come i documenti precedenti, si basa sul rispetto e la protezione dei diritti umani sanciti in vari documenti e dichiarazioni. In particolare in essa vengono date nuove definizioni sia della GCP, sia dei termini principali di una sperimentazione. Inoltre, viene trattata specificamente la tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni, e specialmente dei soggetti incapaci di dare il loro consenso (minori o altri soggetti adulti vulnerabili, quali i soggetti affetti da demenza o i pazienti psichiatrici). L'emanazione di questa Direttiva sottolinea l'intento di assicurare a tutti i soggetti una tutela basata sui principi fondamentali di natura etica che hanno la loro codifica nelle GCP del 1997. La Direttiva è nata in base all'esigenza di rendere più possibile uniformi le procedure per l'autorizzazione alla sperimentazione in tutti gli Stati Membri, con l'intento di suggerire semplificazioni nelle situazioni in cui l'*iter* amministrativo fosse eccessivamente complesso e, d'altra parte, di fornire un possibile beneficio ai pazienti. La Direttiva non si applica alla sperimentazione definita non interventistica, suggerendo che per essi possano esservi *iter* autorizzativi più celeri. Inoltre viene sottolineata l'importanza di attivare una procedura comunitaria di farmacovigilanza fondata sulla creazione di una banca dati europea (art. 11).

Dal punto di vista operativo, la Direttiva introduce criteri importanti per evitare ritardi nell'avvio delle sperimentazioni cliniche. Questo aspetto riguarda in particolare il funzionamento dei Comitati Etici. La Direttiva prevede che gli Stati Membri adottino provvedimenti per costituire e rendere operativi i Comitati Etici, il cui parere è necessario prima di procedere con qualsiasi sperimentazione clinica. Al fine di snellire le procedure e non dilatare i tempi, la Direttiva prevede che i Comitati Etici dispongano di un massimo di 60 giorni (90 giorni per particolari tipologie di medicinali), a decorrere dalla data di ricevimento della domanda, per formulare il parere. Durante tale periodo i Comitati Etici potranno inviare un'unica richiesta di informazioni complementari a chi propone la sperimentazione. Nel caso che il Comitato Etico richieda informazioni complementari, la scadenza dei 60 giorni resta sospesa fino al ricevimento delle informazioni richieste. Per quanto riguarda il ruolo dei Comitati Etici nelle sperimentazioni pluricentriche, la Direttiva distingue tra sperimentazioni condotte in un unico Stato e sperimentazioni condotte in più Stati. Nel primo caso si considera sufficiente un unico parere, in genere proveniente dal Comitato Etico del centro coordinatore, indipendentemente dal numero dei Centri e dei Comitati Etici coinvolti. Nel secondo caso sono previsti pareri unici dei Comitati Etici di ciascuno Stato coinvolto.

Più recentemente, la Direttiva 2003/94/CE (Annesso 1, ref. [5]) stabilisce di applicare i principi di *Buona prassi di fabbricazione* o *Good Manufacturing Practice* (GMP) anche ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.

Con le norme più recenti si è avuta la revisione dell'istituzione dell'EMA e la sua ridenominazione in EMA (European Medicinal Agency o Agenzia Europea dei Medicinali) alla quale si applica il nuovo Regolamento 2004/726/CE (Annesso 1, ref. [6]) (dal marzo 2004 il CPMP viene ridenominato *CHMP* o Committee for Human Medicinal Products) mentre con la Direttiva 2004/27/CE (Annesso 1, ref. [7]), che modifica la Direttiva 2001/83/CE, sono state date nuove definizioni di medicinale.

Le principali normative in Italia

Farmaci

Le GCP hanno dato un grande impulso alla legislazione in Italia. I principali provvedimenti di recepimento (nella loro prima emanazione e nella successiva) sono stati: il Decreto Ministeriale (DM) 27 aprile 1992 ed il DM 15 luglio 1997. Essi hanno principalmente riguardato il consenso informato e la istituzione ed il ruolo dei Comitati Etici. Il DM 27

aprile 1992 (Annesso 1, ref. [12]), all'art.1, comma 2, rinvia alle GCP (Direttiva 91/507/CEE), riportate nell'allegato 1 al decreto stesso.

Verso la fine degli anni '90, quando a livello europeo sono state adottate le nuove norme di GCP, il legislatore italiano ha dato un nuovo impulso nella normativa.

Con la Circolare 10 luglio 1997, n. 8 (Annesso 1, ref. [14]), il Ministero della Sanità ha regolamentato, come già detto, le modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione da presentare ai fini delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, evidenziando, tra l'altro, la necessità di sottoporre il protocollo alla revisione ed approvazione del Comitato Etico. In particolare, si conferiva ai Comitati Etici la valutazione dell'applicabilità della domanda alla sperimentazione proposta e la valutazione dei protocolli della sperimentazione stessa.

Immediatamente dopo, con il DM 15 luglio del 1997 (Annesso 1, ref. [15]), sono state annullate le prime norme di GCP (art.1) e recepite le *Nuove norme di GCP* del CPMP/ICH, per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Tali linee guida sono le norme tecniche di riferimento da adottare in Italia anche ai fini di sperimentazioni cliniche di medicinali non correlate a domande di autorizzazione alla immissione in commercio. Tale decreto, inoltre, ha formalizzato l'istituzione dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche (art. 4) e ne ha definito anche l'attività e i requisiti minimi per la composizione (paragrafo 3 dell'allegato 1). In base al decreto, la sperimentazione non potrà iniziare prima che sia stato espresso specifico parere favorevole da parte del Comitato Etico competente. Si stabilisce inoltre che il Comitato Etico valuti l'applicabilità della delibazione alla sperimentazione proposta, per quanto riguarda il medicinale, l'associazione con altri farmaci, l'indicazione proposta, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la posologia, la durata del trattamento e la tipologia della popolazione in studio.

Per inciso, si riporta che si definisce "delibazione" o "giudizio di notorietà" il provvedimento amministrativo con il quale si riconosce che il farmaco oggetto della sperimentazione proposta non è di nuova istituzione e dunque non soggetto agli accertamenti della composizione e della innocuità da parte dell'Istituto Superiore di Sanità ai sensi dell'art.1, secondo comma, lettera 1) della Legge 7 agosto 1973, n. 519 (Annesso 1, ref. [11]), e del successivo DPR 21 settembre 1994, n. 754 (art.1, comma c) (Annesso 1, ref. [13]) e come ulteriormente ribadito dal DPR 21 settembre 2001, n. 439 (Annesso 1, ref [31]).

Successivamente sono state emanate altre normative, che hanno dato importanti chiarimenti. Nel 1998 sono stati emanati decreti che esprimono una migliore rispondenza al recepimento delle norme di GCP espresse nelle direttive europee.

Un primo DM del 18 marzo 1998 (Annesso 1, ref. [16]) - integrato con DM 15 settembre 1998 (Annesso 1, ref. [19]) ed ancora con successivi DM 13 maggio 1999 (Annesso 1, ref. [23]) e DM 23 novembre 1999 (Annesso 1, ref. [24]) - ha regolamentato le modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche. Tali decreti sono stati emanati ravvisando la necessità di: 1) adottare procedure che garantiscono i soggetti che partecipano alle sperimentazioni cliniche, 2) semplificare e decentrare tali valutazioni istituendo Comitati Etici locali, ma anche 3) garantire un coordinamento nazionale di tali attività. Con lo stesso DM del 18 marzo 1998 (Annesso 1, ref. [16]) è stato istituito, presso il Dipartimento competente per le sperimentazioni cliniche del Ministero, un Comitato Etico Nazionale per le Sperimentazioni (per la cui costituzione e compiti si rimanda ad un successivo decreto), al fine di garantire un coordinamento nazionale per le sperimentazioni le cui implicazioni in sanità pubblica rivestano aspetti particolarmente problematici o di emergenza, fatte salve le competenze e prerogative dei Comitati Etici delle istituzioni che partecipano alle sperimentazioni (che sono chiamati Comitati Etici locali), e dei Comitati Etici della Regione o Provincia. Inoltre presso lo stesso Dipartimento, è stato istituito un Registro di Comitati Etici ed il Registro delle Sperimentazioni. Lo stesso decreto ha stabilito che il giudizio di notorietà debba essere rilasciato dai Comitati Etici locali o eventualmente richiesto al Ministero della Sanità. Nel caso di sperimentazioni multicentriche il giudizio di notorietà deve essere rilasciato dal Comitato Etico dell'istituzione ove opera lo sperimentatore coordinatore.

Un secondo DM del 18 marzo 1998 (Annesso 1, ref. [17]), ad integrazione di quanto stabilito nel precedente DM 15 luglio 1997, ha stabilito *Linee Guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici*. Secondo tale decreto: "il Comitato Etico è un organismo indipendente costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica che costituisce un riferimento per le valutazioni etiche delle sperimentazioni cliniche e che deve agire nel rispetto dei principi della Dichiarazione di Helsinki e delle GCP". Il decreto prevede che il Comitato Etico sia composto da clinici, farmacologi ed altri esperti, che sia dotato di una segreteria, e che si assicuri la sua indipendenza. Vengono inoltre precisate particolareggiatamente le funzioni e le procedure che deve seguire. Viene precisato che il consenso informato deve rispondere a quattro condizioni fondamentali: qualità della comunicazione e dell'informazione fornita, comprensione dell'informazione, libertà decisionale del paziente, capacità decisionale del paziente e, se necessario, intervento di un rappresentante legalmente autorizzato (per i minori ed i soggetti non pienamente capaci di intendere e di decidere).

Infine, un terzo decreto, il DM 19 marzo 1998 (Annesso 1, ref. [18]), integrato con DM 7 ottobre 1998 (Annesso 1, ref. [20]) ed ancora con il DM 13 maggio 1999 (Annesso 1, ref. [23]), ha disciplinato i requisiti delle strutture pubbliche e/o private nelle quali possono essere effettuate le sperimentazioni cliniche che vengono ritenute in possesso di riconoscimento di idoneità alla sperimentazione da parte della Azienda Sanitaria Locale competente per territorio.

Il contenuto di alcuni articoli dei suddetti decreti è stato chiarito in due successive circolari ministeriali cui si rimanda: Circ. 6/1999 (Annesso 1, ref. [22]) e Circ. 16/1999 (Annesso 1, ref. [25]).

Il Decreto Legislativo (DL.vo) 19 giugno 1999, n. 229 (Annesso 1, ref. [24]), ha formalmente istituito, presso il Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza del Ministero della Sanità, fissandone le funzioni, il Comitato Etico Nazionale per la Ricerca e le Sperimentazioni Cliniche. La composizione e le funzioni di tale Comitato erano state precedentemente stabilite dal già citato DM 6 novembre 1998 (Annesso 1, ref. [21]), successivamente abrogato e dal DM 23 novembre 1999 (Annesso 1, ref. [26]), che lo aveva ridenominato Comitato Etico Nazionale per la Ricerca e le Sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Il DM 3 gennaio 2000 (Annesso 1, ref. [27]) ha poi previsto la conduzione di accertamenti ispettivi anche con compiti di farmacovigilanza da effettuarsi presso le strutture ove si svolgono le sperimentazioni cliniche nelle fasi di sviluppo e ricerca dei medicinali al fine di: a) verificare l'osservanza delle norme di BPC adottate con il DM 162/97; b) valutare la conformità delle attività dei Comitati Etici alle procedure in vigore; c) valutare la conformità dei Comitati Etici locali agli orientamenti scientifici nazionali e comunitari. Tali accertamenti devono essere condotti nell'ambito di un programma coordinato dall'Ufficio Sperimentazione Clinica dei medicinali, buona pratica clinica e uso speciale dei medicinali non autorizzati del Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità.

Da ultimo, la Circolare 10 luglio 1997, n. 8 è stata sostituita dalla Circolare 5 ottobre 2000, n. 15 (Annesso 1, ref. [29]), con la quale è stato ulteriormente chiarito il ruolo dei Comitati Etici. Essi devono valutare la applicabilità della domanda alla sperimentazione proposta e valutare i protocolli della sperimentazione stessa. Mediante tale Circolare e in base ai DM 18 marzo 1998 e 19 marzo 1998, sono stati istituiti alcuni Registri, presso il Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza, Ufficio Sperimentazioni Cliniche dei Farmaci del Ministero della Sanità, e precisamente: il Registro dei Comitati Etici, il Registro dei Giudizi di notorietà, il

Registro delle Sperimentazioni, il Registro dei Centri privati. Tali Registri vanno a costituire la Banca Dati della Sperimentazione Clinica (Osservatorio Nazionale).

Ancora, con la stessa Circolare 5 ottobre 2000, n. 15 sono stati definiti gli schemi delle comunicazioni da inviare al Ministero ai sensi dei DM 18 marzo 1998 e 19 marzo 1999 e DM 25 maggio 2000. Gli *sponsor* debbono comunicare l'inizio, rinuncia/interruzione, completamento delle sperimentazioni; i responsabili delle strutture sanitarie ove hanno sede i Comitati Etici la delibera di istituzione del Comitato Etico; i responsabili delle strutture sanitarie o di ricerca la decisione sul giudizio di notorietà e l'esito della valutazione del protocollo della sperimentazione; i responsabili delle strutture private eventualmente coinvolte l'avvenuto riconoscimento di idoneità.

Il Decreto Dirigenziale 25 maggio 2000 (Annesso 1, ref. [28]) ha disciplinato la trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche ai fini dei registri istituiti.

Nel frattempo, con la Legge 28 marzo 2001, n. 145, (Annesso 1, ref. [30]) è stata ratificata in Italia la Convenzione di Oviedo.

Nello stesso anno, sono stati messi a punto due importanti strumenti autorizzativi, nell'ottica di semplificare le procedure per la sperimentazione senza ledere il diritto dei pazienti ad ottenere la massima tutela nei riguardi della loro salute.

In primo luogo è stata regolamentata, mediante il DM 10 maggio 2001 (Annesso 1, ref. [31]), la sperimentazione clinica al di fuori dell'ambito ospedaliero, permettendo a medici di base e ai pediatri di condurre sperimentazioni controllate su campioni molto estesi, cioè in situazioni difficilmente riproducibili nelle istituzioni di ricovero e cura. Ciò allo scopo di ottenere informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia pratica soprattutto nel caso di farmaci di largo uso già in commercio. Si tratta di sperimentazioni di fase III e di particolari sperimentazioni cliniche di fase IV, di specifico interesse per la rilevanza della patologia, dell'intervento terapeutico e delle dimensioni del campione. In base al Decreto, i medici devono essere iscritti in apposito registro, le sperimentazioni devono essere autorizzate dal Comitato Etico dell'azienda sanitaria di appartenenza. L'azienda sanitaria concede le autorizzazioni non vi siano interferenze con le priorità di assistenza dei pazienti, sia partecipanti, sia non inclusi nella sperimentazione.

Un altro disposto normativo è il Decreto del Presidente della Repubblica (DPR) n. 439 del 21 settembre 2001 (Annesso 1, ref. [32]), concernente la semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

Un ulteriore passo verso il recepimento della Direttiva 2001/20/CE (Annesso 1, ref. [4]) è rappresentato dalla Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002 (Annesso

1, ref. [33]), che riguarda gli studi clinici dei medicinali di tipo non interventistico, osservazionali. In base alla circolare tali studi devono essere notificati ai Comitati Etici locali in cui opera il ricercatore. In base allo specifico statuto di istituzione dei singoli Comitati Etici, questi potranno procedere ad una formale approvazione oppure ad una semplice presa d'atto.

In Italia, come negli altri paesi membri dell'Unione Europea, la Direttiva 2001/20/CE (Annesso 1, ref. [4]) ha imposto un aggiornamento della normativa, al fine di armonizzare la conduzione della sperimentazione clinica nei diversi paesi. Il Governo italiano ha recepito la Direttiva con il recente DL.vo. 24 giugno 2003, n. 211 (Annesso 1, ref. [35]) relativo all'applicazione della BPC nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali. Il decreto pone particolare attenzione alle sperimentazioni su minori o su soggetti adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato. Il decreto non si applica alla "sperimentazione non interventistica", cioè a studi osservazionali nei quali i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'AIC. Inoltre, tale norma ha modificato il provvedimento della delibazione esonerando il Comitato Etico da tale compito.

Fino ad ora, la tutela dei soggetti della sperimentazione, era stata in Italia affrontata assegnando ai Comitati Etici il ruolo di organismi incaricati di valutare sia gli aspetti tecnico-scientifici delle metodologie proposte che l'adeguatezza delle tutele ai partecipanti. Come si è detto, in Italia l'istituzione dei Comitati Etici era già prevista in seguito alla pubblicazione dei decreti del 18 marzo 1988 (Annesso 1, ref. [16, 17]), i quali, per mezzo anche di successivi decreti che hanno introdotto modifiche, hanno stabilito anche alcune regole di funzionamento.

Il recepimento della Direttiva, che doveva avvenire entro l'1 maggio 2003, comporta un adeguamento anche del ruolo dei Comitati Etici; inoltre, definisce l'autorità competente cui vengono assegnate precise responsabilità, in particolare riguardo l'autorizzazione alla sperimentazione.

Per alcune procedure il decreto rimanda ad una serie di Decreti ministeriali attuativi che sono in fase di elaborazione e che andranno a modificare anche alcune parti dei DM del 1997 e del 1998.

La Direzione Generale dei Farmaci e dei Dispositivi medici del Ministero della Salute ha elaborato un "Documento programmatico sulla sperimentazione clinica", diffuso il 5 febbraio 2004 [15]. Il documento indica alcuni obiettivi da raggiungere con i Decreti attuativi, ed in particolare:

- sperimentazioni *no profit* e studi osservazionali devono essere considerati componenti prioritarie dell'assistenza sanitaria. Il coinvolgimento partecipativo dei cittadini-pazienti non potrà essere limitato al momento formale del consenso informato;

- si dovrà favorire la sperimentazione non mirata alla registrazione di nuovi farmaci;

- i criteri di qualità formulati negli anni, in particolare attraverso le GCP, dovranno essere mantenuti e potenziati, ma non dovranno costituire un ostacolo contro le sperimentazioni non sostenute da risorse di mercato;

- i clinici impegnati nelle ricerche sperimentali ed osservazionali devono sentirsi "sponsor" attivi dell'ipotesi allo studio, garantendo la qualità e la validazione responsabile del protocollo;

- la coscienza che la sperimentazione, specialmente quella non promossa dalla registrazione di nuovi farmaci, ha implicazioni importanti. Essa deve rendere i Comitati Etici e le Direzioni consapevoli che l'adesione a protocolli non è semplicemente l'adesione ad un'attività esterna, ma è un investimento che ottimizza l'uso delle risorse della struttura. Allo stesso tempo essa richiede flessibilità sia nella richiesta di contributi per l'esame dei protocolli, tenendo conto delle disponibilità dello sponsor, sia per quanto riguarda gli aspetti assicurativi;

- il recepimento della Direttiva costituisce un'occasione per ottimizzare il ruolo dei Comitati Etici locali e dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica;

- il documento raccomanda infine che la partecipazione ad attività di ricerca *no profit* sia prevista come modalità privilegiata per l'acquisizione di crediti per l'Educazione Continua in Medicina (ECM).

Il primo di questi Decreti attuativi è di imminente pubblicazione e riguarderà la semplificazione delle procedure per le sperimentazioni *no profit* cioè il cui promotore non è l'industria.

A completamento di questa trattazione, si riporta che negli anni recenti si è avuta una profonda ristrutturazione dell'autorità sanitaria italiana con una riorganizzazione del Ministero della Salute (Annesso 1, ref. [34]) ed inoltre con l'istituzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Annesso 1, ref. [36-38]) la quale è attualmente l'autorità regolatoria per i prodotti medicinali.

Dispositivi medici

La sperimentazione clinica sui dispositivi medici è regolamentata dal DL.vo 24 febbraio 1997, n. 46 (Annesso 1, ref. [39]), che recepisce la Direttiva 93/42/CEE. La normativa adotta diverse procedure autorizzative, in relazione alle tipologie dei dispositivi, che vengono classificati in diversi tipi (da I a IV), a seconda delle caratteristiche e in relazione all'uso come dispositivi invasivi o meno. Per dispositivo medico la norma intende qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o

in combinazione, compreso il *software* informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi. Per i dispositivi impiantabili e per i dispositivi appartenenti alla classe III, devono essere presenti dati clinici. Per quanto riguarda i dispositivi relativi alle indagini cliniche viene prevista specificamente la procedura autorizzativa che richiede la valutazione da parte di un Comitato Etico. Tuttavia, essendo questa disposizione nata prima della codifica relativa alle GCP, i raccordi con la normativa sulla sperimentazione clinica dei medicinali non sono ancora evidenti. La decisione finale è comunque sempre dell'autorità centrale (Ministero della Salute).

Radiazioni ionizzanti

In materia di protezione dei soggetti umani dall'uso delle radiazioni ionizzanti, si fa riferimento al provvedimento nazionale, DL.vo 17 marzo 1995, n. 230 (Annesso 1, ref. [40]), che è stato emesso in attuazione di una serie di Direttive Euratom.

Il provvedimento legislativo fissa i principi generali di radioprotezione, in termini di giustificazione e ottimizzazione delle esposizioni e contenimento delle dosi, in relazione alla tutela delle popolazioni, dei lavoratori e delle esposizioni mediche. In quest'ambito vengono prese in considerazione le esposizioni per ricerca medica previste dall'art. 108: ricerca scientifica clinica per cui prevedeva consenso informato scritto, approvazione del Ministero della Sanità con procedure e vincoli di dose, tutele specifiche per volontari senza benefici diretti, minori o soggetti incapaci di dare consenso, donne in età fertile; non veniva richiesto parere al Comitato Etico.

Come inciso, si riferisce che, riguardo la protezione dei soggetti umani dall'uso di radiofarmaci, in Europa è stata emanata la Direttiva 89/343/CEE (Annesso 1, ref. [9]).

Il successivo DM 21 novembre 1997 (Annesso 1, ref. [41]) relativo alla definizione delle procedure per l'inoltro delle richieste di approvazione dei programmi di ricerca clinica, fornisce le istruzioni per la pratica da espletare presso il Ministero della Sanità, a riguardo dei programmi di ricerca clinica comportanti l'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Tenendo in considerazione che l'uso medico delle radiazioni ionizzanti è in continua espansione, la CEE ha emanato nel 1997 una direttiva relativa alla radioprotezione interamente dedicata agli usi medici, derogando da una tradizione che accomunava le tutele di radioprotezione in ambito medico e ambientale. La Direttiva 97/43/Euratom, detta MED (Annesso 1, ref. [10]), per la prima volta ha considerato gli effetti delle radiazioni ionizzanti connesse con gli usi medici riservando particolare attenzione alla sperimentazione. La Direttiva è stata recepita dal DL.vo 26 maggio 2000, n. 187 (Annesso 1, ref. [42]), che modifica e integra, senza abrogarlo, il precedente DL.vo 17 marzo 1995, n. 230. Tale Decreto, al contrario della norma precedente, considera la valutazione da parte del Comitato Etico come uno dei requisiti per soddisfare uno dei principi base della radioprotezione, cioè il principio di giustificazione. Distingue poi la pratica sperimentale dalla ricerca medica, prevedendo per questa "parere preventivo obbligatorio e vincolante del Comitato Etico di cui al DM 18 marzo 1998", mentre nell'altro caso è sufficiente una notifica al Comitato Etico.

La successiva Legge 1 marzo 2002, n. 39 (Annesso 1, ref. [43]), di integrazione ed armonizzazione di diverse leggi comunitarie, all'art. 39, comporta modifiche importanti all'articolo 108 del DL.vo 17 marzo 1995, n. 230, nonché all'articolo 4 e all'allegato III del DL.vo 26 maggio 2000, n. 187. In particolare prevede che prima di avviare un programma di ricerca medica o biomedica, deve essere acquisito il parere vincolante del Comitato Etico, che terrà conto, nella valutazione, dei principi della pubblicazione 62 dell'ICRP (International Commission on Radiological Protection) [16] nonché delle indicazioni della Commissione Europea *Radiation Protection 99 - Guidance on medical exposure in medical and biomedical research* [17]. Il raccordo legislativo lascia tuttavia aperto un problema relativo all'esposizione dei volontari sani che potranno venire legalmente sottoposti a dosi superiori a quelle permesse per la popolazione, sia pure con le tutele della valutazione dei Comitati Etici e sotto il controllo del Ministero della Salute.

La posizione del Comitato Nazionale per la bioetica

Nei paragrafi precedenti si è visto come vi sia uno stretto intreccio tra le normative riguardanti la protezione dei soggetti partecipanti a ricerche cliniche e le normative che riguardano l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici. Si riporta anche la posizione del CNB a proposito di Comitati Etici. Pur non avendo valore vincolante, ed a prescindere da ogni

altro dibattito in corso, i pareri emanati dal CNB costituiscono un riferimento imprescindibile non solo per il legislatore, ma anche per tutti gli organismi che debbano fornire, mediante linee guida o in altra forma, indirizzi operativi sulla materia.

Il periodo di attività del CNB coincide con l'arco temporale esaminato nel presente articolo. Il CNB è stato infatti istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri il 28 marzo 1990. Da allora esso si è pronunciato con tre pareri sui Comitati Etici, e precisamente negli anni 1992, 1997, e 2001. Il parere del 27 febbraio 1992 [18] costituì un riferimento importante per la costituzione dei Comitati Etici, che in quegli anni cominciavano a diffondersi. Il parere attribuisce ai comitati molteplici compiti, che spaziavano dalla valutazione dei protocolli di sperimentazione clinica sotto il profilo dell'etica, alla valutazione di singoli casi, derivanti in particolare dai progressi realizzati in campo biomedico negli anni precedenti (ad esempio per quanto riguarda test genetici predittivi, terapia genica, trapianti). Il documento attribuisce inoltre ai Comitati specifiche funzioni formative e di sensibilizzazione degli operatori sanitari e dei ricercatori, nonché funzioni promozionali presso gli utenti dei servizi sanitari, anche al fine di modificare la posizione di sudditanza speciale degli utenti nei confronti delle strutture sanitarie.

Il 18 aprile 1997 il CNB ha emanato un secondo parere sui Comitati Etici [19]. Come il parere del 1992 precedeva di poche settimane il DM 27 aprile 1992 (Annesso 1, ref. [12]), così il secondo parere fu di poco anteriore al DM 15 luglio del 1997 (Annesso 1, ref. [15]). Nel documento del CNB si sottolinea la natura non vincolante delle opinioni espresse dai Comitati Etici. Come si è accennato nei paragrafi precedenti, la normativa italiana si è poi discostata da tale principio. Nel documento si auspica sia l'adozione di linee guida omogenee per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici, sia l'intervento dei Comitati stessi non solo per la sperimentazione clinica, ma anche, più in generale, per le pratiche e le ricerche biomediche e sanitarie. Il parere del 1997, come il precedente, invita i Comitati Etici ad assumere i principi ed i criteri proposti da documenti internazionalmente riconosciuti come riferimento, ed in particolare dalla Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association. Il documento, come già quello del 1992, affronta anche il problema della molteplicità dei compiti dei Comitati Etici ed il conseguente interrogativo se sia opportuno affidare tutti tali compiti ad un unico organismo oppure se sia preferibile prevedere strutture differenziate. Sebbene già nel 1992 [18] il CNB avesse evidenziato la diversità tra Comitati Etici impegnati nel settore della sperimentazione e della ricerca scientifica (in cui hanno particolare importanza figure con una specifica

valenza professionale, quali i ricercatori ed i farmacologi) e Comitati Etici di strutture di assistenza (in cui è particolarmente importante il ruolo dei clinici, dei familiari, dei rappresentanti di associazioni di cittadini), nel documento del 1997 [19] si conferma a favore di un organismo unico, che faccia riferimento a precise e comuni istanze etiche, e che possa eventualmente differenziare le sue funzioni a seconda dell'ambito in cui opera. Nel documento del 1997 si sottolinea inoltre l'esigenza di indipendenza nei confronti degli enti promotori di ricerche sottoposte a valutazione e si escludono forme di dipendenza gerarchica tra Comitati Etici. Il CNB esprime anche la convinzione che i pareri dei Comitati Etici non debbano mai risultare vincolanti. È questo un punto su cui tuttora è viva la discussione. La normativa italiana descritta nei paragrafi precedenti, così come le direttive europee, si discosta infatti dalla posizione del CNB, prevedendo che nessuna sperimentazione di medicinali possa essere condotta senza l'approvazione del Comitato Etico competente.

Nell'aprile 2000 il CNB ha elaborato un testo intitolato *I Comitati Etici in Italia: orientamenti per la discussione* [20], che è stato diffuso per la discussione ed è stato la base per la redazione finale del documento *Orientamenti per i Comitati Etici in Italia*, approvato il 13 luglio dell'anno successivo [21].

Uno dei punti maggiormente sviluppati nel testo del 2000 riguarda il carattere vincolante, o meno, dei pareri dei Comitati Etici. Molti dei Paesi che hanno adottato le GCP prevedono che i pareri dei Comitati Etici abbiano carattere vincolante. Ci si può però legittimamente domandare se un organismo "etico" (o, più propriamente, "di etica") possa e debba esprimere pareri vincolanti. Il CNB fa notare che le dimensioni etiche e giuridiche non sono separate e che il tratto che distingue la norma giuridica non è la coattività, così come il tratto che distingue la valutazione etica non è il carattere consultivo. A questo proposito si ribadisce la proposta di una distinzione tra interventi dei Comitati Etici nel settore della sperimentazione, che possono essere vincolanti, ed interventi in altri ambiti (in particolare assistenziale), che possono avere carattere consultivo, lasciando quindi le responsabilità decisionali finali ai medici ed ai pazienti. Il testo del CNB denuncia inoltre l'accezione riduttiva con cui viene applicato l'aggettivo "etico": in molte situazioni il ruolo dei Comitati etici si esaurisce nel verificare che i protocolli di ricerca proposti rispettino le GCP e la dichiarazione di Helsinki.

Il documento del 2000 [20] è stato stimolo per un dibattito anche pubblico (in particolare con la conferenza Nazionale dei Comitati Etici, svoltasi a Roma il 2 marzo 2001 per iniziativa del CNB e del Ministero della Sanità). Sulla base del dibattito si è poi proceduto alla stesura del documento definitivo

Orientamenti per i Comitati Etici in Italia [21]. Il documento propone, tra l'altro, 12 raccomandazioni. Nelle raccomandazioni si considerano aspetti generali, trattati anche in altri testi istituzionali sui Comitati Etici (indipendenza, competenza, ed altri), ma in particolare, prendendo atto dell'orientamento generale verso il mantenimento di un unico organismo con molteplici funzioni, si ribadisce la necessità di una distinzione nel valore dei pareri espressi dai Comitati Etici a seconda degli ambiti di intervento: i pareri riferiti alla sperimentazione dovrebbero avere carattere vincolante ed obbligatorio, mentre i pareri riguardanti la pratica clinica e l'assistenza dovrebbero avere carattere non vincolante.

Conclusioni

La costituzione, i compiti ed il funzionamento dei Comitati Etici hanno subito profonde modifiche confrontando i dettami delle GCP del 1992 e quelle del 1997. Queste sono state individuate anche dal CNB italiano [19, 21] ed estesamente discusse in vari articoli (si veda, ad esempio: [22]).

Certamente, allo stato attuale, in Italia, molti progressi sono stati raggiunti nella trasposizione delle leggi Comunitarie nella normativa nazionale specialmente nel campo della sperimentazione clinica sui soggetti umani, sia per quanto riguarda le specifiche applicazioni ai farmaci, ai dispositivi medici ed alle radiazioni ionizzanti.

Tuttavia molti altri passi devono essere compiuti anche a livello internazionale, per meglio dettagliare le norme di BPC e per uniformare la grande varietà di costituzione, compiti e funzionamento dei Comitati Etici esistenti nonché le modalità di ottenimento del consenso informato.

La Direttiva 2001/20/CE ha suscitato una serie di perplessità che sono state ampiamente discusse dalla comunità scientifica.

In particolare alcuni hanno creduto di intravedere nella direttiva una risposta alle esigenze dell'industria più che al miglioramento dell'attività dei Comitati Etici [23, 24].

Una forte presa di posizione è stata assunta dall'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [25]. Come è noto, in base alla Direttiva gli sponsor delle sperimentazioni cliniche assumono la completa responsabilità giuridica e finanziaria di ogni singolo aspetto della ricerca. Ciò significa che saranno gli sponsor a pagare tutti i medicinali somministrati ai pazienti, e non più i servizi sanitari nazionali. L'EORTC critica questa impostazione, e sostiene che la Direttiva potrà costituire un impedimento all'esecuzione di importanti sperimentazioni cliniche. L'EORTC intravede infatti la possibilità

che con il recepimento diventino realizzabili solo più *trials* clinici sponsorizzati da grandi industrie, e che risulti soffocata l'esecuzione di *trials* "indipendenti", non promettenti dal punto di vista del ricavo economico e che sono invece importanti per fronteggiare molti tipi di patologie.

Da più parti si è anche criticato l'aumento di lavoro amministrativo ed i possibili costi per il funzionamento dei Comitati Etici che la Direttiva potrebbe comportare [26].

Perplessità sono anche state espresse per quanto riguarda la procedura del consenso informato, in particolare per quanto riguarda le modalità con cui le normative nazionali, che dovranno ispirarsi alla Direttiva, regoleranno il ricorso alla figura del "rappresentante legale" [27].

I criteri progettuali per lo sviluppo della normativa riguardante la ricerca clinica in Italia in applicazione alla Direttiva europea sono stati espressi anche in sede internazionale [28].

In sostanza, si è visto come la normativa comunitaria si sia evoluta in conseguenza dell'evoluzione dei codici etici internazionali. È importante a questo proposito sottolineare dunque che l'ottemperanza alla normativa costituisce solo una parte dei doveri morali degli sperimentatori e sponsor i quali sono richiamati a soddisfare più in generale i principi enunciati dai codici etici riconosciuti a livello internazionale, e tra di essi in particolare il rispetto per la dignità umana, ai fini di una migliore tutela delle persone coinvolte.

Ringraziamento

Il presente lavoro è stato in parte realizzato nell'ambito dell'European Public Health Ethics Network (EuroPHEN). Si ringraziano i partner delle altre nazioni partecipanti al progetto per l'autorizzazione alla pubblicazione.

Ricevuto il 29 settembre 2004.

Accettato il 22 dicembre 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Scuderi G. Storia della normativa italiana in materia di medicinali fino alle norme più recenti sulla valutazione bioetica della sperimentazione clinica. *Medicina e Morale* 2001;51(3):509-49.
2. Rosmini F, Scuderi G. Procedure di consenso informato nella ricerca epidemiologica. *Ann Ist Super Sanità* 2003;39(2):293-308.
3. Barone F, Guidoni L, Mazzei F, Meneguz A, Petrini C, Simone G. Etica e radiazioni nella sperimentazione clinica. *Not Ist Super Sanità* 2003;16(3):7-11.
4. Levine C, Ogletree TW. Research methodology. In: Post SG (Ed.). *Encyclopedia of Bioethics*. Farmington Hills: Thomson Gale - MacMillan Reference USA; 2003. Vol. 4, p. 2326-47.

5. Commission of the European Communities. Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP). Working Party on the 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 p. 57-98. Luxembourg: CEC.
 6. World Medical Association. *Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects*. Amended in the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; www.wma.net/e/policy/b3.htm. (Last visited 18/01/05).
 7. Council for International Organizations of Medical Sciences. *Principi di etica medica*. Geneva: CIOMS; 1987.
 8. Council for International Organizations of Medical Sciences/ World Health Organization. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS; February, 1993. Reprinted 1994.
 9. United Nations. Assemblea Generale. *Principi per la prevenzione della salute mentale*. New York: UN; dicembre 1993.
 10. World Health Organization. *Guida internazionale per la buona pratica clinica nelle sperimentazioni dei farmaci*. Geneva: WHO; 1994.
 11. Council of Europe. *Convention for the protection of human rights and dignity of the human beings with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. Strasbourg: Directorate of Legal Affairs; November 19, 1996. (Doc.CDBI (96) 30).
 12. Council of Europe. *Additional protocol to the convention of human rights and biomedicine concerning biomedical research*. Strasbourg: CE; 30 June 2004. (European Treaty Series).
 13. D'Arcy PF, Harron DWG. *Good Clinical Practice*. Proceedings of the third International Conference on Harmonization. Yokohama, 1995. Belfast: The Queen University.
 14. Commission of the European Communities. Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP) / International Conference on Harmonisation (ICH). *Good clinical practice: consolidated guidelines*. (CPMP/ICH/135/1995.International).
 15. Martini N. Documento programmatico sulla sperimentazione clinica. Guida all'adozione dei decreti attuativi. *Bollettino d'informazione sui farmaci* 2004;11(1):6-8.
 16. International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP Publication 62: Radiological Protection in Biomedical Research. *Annals of the ICRP* 1993;22(3):1-18.
 17. European Commission. *Radiation protection 99*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1998.
 18. Italia. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Parere del 27 febbraio 1992. I Comitati Etici*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 1992.
 19. Italia. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Parere del 18 Aprile 1997. I Comitati Etici in Italia: problematiche recenti*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 1997.
 20. Italia. Comitato Nazionale per la Bioetica. *I Comitati Etici in Italia: orientamenti per la discussione*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 2000.
 21. Italia. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Parere del 13 luglio 2001. Orientamenti per i Comitati Etici in Italia*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 2001.
 22. Spagnolo AG, Bignamini AA, De Franciscis A. I Comitati di Etica fra linee-guida dell'Unione Europea e decreti ministeriali. *Medicina e Morale* 1997;(47)6:1059-98.
 23. Editorial. Who's afraid of the European clinical trials directive? *Lancet* 2003;361(9376):2167.
 24. Martini N, Tomino C. Role of a research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet* 2003;361(9376): 2246.
 25. Meunier F, Lacombe D. European Organisation for Research and Treatment of Cancer's point of view. *Lancet* 2003;362(9384): 663.
 26. Rinaldi M. Il Decreto legislativo sull'applicazione della buona pratica clinica nelle sperimentazioni. *Bioetica* 2004;11(4):849-51.
 27. Pincocok S. Consent rule in the EU clinical trial directive triggers concern. *Lancet* 2004;363(9411):785.
 28. Filibeck U, Addis A, Tomino C, Martini N. European Clinical Trials Directive: The Italian Position. *Lancet* 2003;(9421):1651-2.
-
- ANNESSO 1**
- NORMATIVA DELL'UNIONE EUROPEA SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**
1. COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 91/507/CEE della Commissione del 19 luglio 1991 che modifica l'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 270 del 26 settembre 1991, p. 32-52.
 2. CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Regolamento (CEE) 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 214 del 24 agosto 1993, p. 1-21.
 3. CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. 93/39/CEE. Direttiva 93/39/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, che modifica le Direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE relative ai medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 214 del 24 agosto 1993, p. 22-30.

4. PARLAMENTO EUROPEO e CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 121 del 1 maggio 2001, p. 34-44.
5. COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 262 del 14 ottobre 2003, p. 22-26.
6. PARLAMENTO EUROPEO e CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Regolamento 2004/726/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 136 del 30 aprile 2004, p. 1-33.
7. PARLAMENTO EUROPEO e CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 136 del 30 aprile 2004, p. 34-57.
13. ITALIA. Decreto Presidente della Repubblica 21 settembre 1994, n. 754. Regolamento concernente l'organizzazione ed il funzionamento dell'Istituto superiore di sanità. *Gazzetta Ufficiale* 19 gennaio 1995, n. 15.
14. ITALIA. Ministero della Sanità. Dipartimento per la valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza. Ufficio sperimentazione clinica dei medicinali ed uso speciale dei farmaci non autorizzati. Circolare n. 8 del 10 luglio 1997. Sperimentazione clinica dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 21 luglio 1997, n. 168.
15. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 18 agosto 1997, n.191(Suppl. Ord. n.162).
16. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Esenzione degli accertamenti di cui al D.P.R. n. 754 del 21 Settembre 1994. Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche. *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n. 122.
17. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici. *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n. 122.
18. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 19 marzo 1998. Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n. 122.

NORMATIVA DELL'UNIONE EUROPEA SUI DISPOSITIVI MEDICI

8. CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 169 del 12 luglio 1993, p. 1-43.

NORMATIVA DELL'UNIONE EUROPEA SULLE RADIAZIONI IONIZZANTI

9. CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 89/343/CEE del Consiglio del 3 maggio 1989 che estende il campo di applicazione delle direttive 65/65/CEE e 75/319/CEE e che prevede norme aggiuntive per i radiofarmaci. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 142 del 25 maggio 1989, p. 16-18.
10. CONSIGLIO DELLE COMUNITÀ EUROPEE. Direttiva 97/43/Euratom del Consiglio del 30 giugno 1997, riguardante la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche e che abroga la direttiva 84/466/Euratom. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 180 del 9 luglio 1997, p. 22-27.

NORMATIVA ITALIANA SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

11. ITALIA. Legge 7 agosto 1973, n. 519. Modifiche ai compiti, all'ordinamento ed alle strutture dell'Istituto superiore di sanità. *Gazzetta Ufficiale* 25 agosto 1973, n. 519.
12. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 27 aprile 1992. Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE. *Gazzetta Ufficiale* 15 giugno 1992, n. 139 (Suppl. Ord. n. 86).
21. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 6 novembre 1998. Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 14 gennaio 1999, n.10.
22. ITALIA. Ministero della Sanità. Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza. Ufficio Sperimentazione Clinica dei Medicinali ed Uso Speciale dei Farmaci non autorizzati. Circolare 8 aprile 1999, n. 6. Chiarimenti sui DD.MM. 18 marzo e 19 marzo 1998 pubblicati sulla G.U. n. 123 del 28 maggio 1998. *Gazzetta Ufficiale* 19 Aprile 1999, n. 90.
23. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 13 maggio 1999. Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esecuzione degli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche" e al decreto ministeriale 19 marzo 1998 recante "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 27 luglio 1999, n. 174.
24. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n.299. Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419. *Gazzetta Ufficiale* 16 luglio 1999 (Suppl. Ord. n.132), n. 165.

25. ITALIA. Ministero della Sanità. Circolare 12 ottobre 1999, n.16. Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 29 ottobre 1999, n. 255.
26. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 23 novembre 1999. Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, ai sensi del decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999. *Gazzetta Ufficiale* 27 gennaio 2000, n. 21.
27. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 3 gennaio 2000. Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica. *Gazzetta Ufficiale* 4 marzo 2000, n. 53.
28. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Dirigenziale 25 maggio 2000. Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 9 giugno 2000, n. 133.
29. ITALIA. Ministero della Sanità. Circolare 5 ottobre 2000, n.15. Aggiornamento della circolare ministeriale n.8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 9 novembre 2000 (Suppl. Ord. N. 184), n. 262.
30. ITALIA. Legge 28 marzo 2001, n.145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997, nonché sul Protocollo addizionale del 12 gennaio 1998, n. 168, sul divieto di clonazione di esseri umani. *Gazzetta Ufficiale* 24 aprile 2001, n. 95.
31. ITALIA. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 10 maggio 2001. Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta. *G. U.* 18 giugno 2001, n. 139
32. ITALIA. Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.439. Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali. *Gazzetta Ufficiale* 19 dicembre 2001, n. 249.
33. ITALIA. Ministero della Salute. Circolare Ministeriale 2 Settembre 2002. Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998. *Gazzetta Ufficiale* 12 settembre 2002.
34. ITALIA. Decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2003, n. 129. Regolamento di organizzazione del Ministero della salute. *Gazzetta Ufficiale* 6 marzo 2003, n. 129.
35. ITALIA. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. *Gazzetta Ufficiale* 9 agosto 2003, (S.O.) n. 184.
36. ITALIA. Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269. Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dei conti pubblici. *Gazzetta Ufficiale* 2 ottobre 2003, (S.O.) n. 299.
37. ITALIA. Legge 24 novembre 2003, n.326. Conversione in legge con modificazioni, del D.L. 30 settembre 2003, n. 2689, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dei conti pubblici. *Gazzetta Ufficiale* 25 novembre 2003, (S.O.) n. 274.
38. ITALIA. Decreto Ministeriale 20 settembre 2004, n.245. Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella L. 24 novembre 2003, n. 326. *Gazzetta Ufficiale* 28 settembre 2004, n. 228.

NORMATIVA ITALIANA SUI DISPOSITIVI MEDICI

39. ITALIA. Decreto Legislativo 24 febbraio 1997, n. 46. Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici. *Gazzetta Ufficiale* 6 marzo 1997, (S.O.) n. 54

NORMATIVA ITALIANA SULLE RADIAZIONI IONIZZANTI

40. ITALIA. Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n. 230. Attuazione delle direttive Euratom 80/836, 84/467, 84/466, 89/618, 90/641 e 92/3 in materia di radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale* 13 giugno 1995, (S.O. n.74) n. 136.
41. ITALIA. Decreto Ministeriale 21 novembre 1997. Definizione delle procedure per l'inoltro delle richieste di approvazione di programmi di ricerca che comportano l'esposizione di persone a radiazioni ionizzanti. *Gazzetta Ufficiale* 10 marzo 1998, n. 57.
42. ITALIA. Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. *Gazzetta Ufficiale* 7 luglio 2000, (S.O.) n. 157.
43. ITALIA. Legge 1° marzo 2002, n. 39. Disposizioni per l'adempimento degli obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2001. *Gazzetta Ufficiale* 26 marzo 2002, (S.O. 54/L) n. 72.