



CLAUDIO FERRAZZA
ROBERTA PAGLIARELLA
DANIELA VALENTINI
PAOLO FERRAZZA

PREFAZIONE DI FRANCESCO MAZZA

REVISIONE LEGALE DELLA NUOVA NORMATIVA SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI FARMACI

(d.lgs 24 giugno 2003, n. 211)

REVISIONE LEGALE DELLA NUOVA NORMATIVA SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI FARMACI

in collaborazione con

GXP

GXP

**CLAUDIO FERRAZZA
ROBERTA PAGLIARELLA
DANIELA VALENTINI
PAOLO FERRAZZA**

PREFAZIONE DI FRANCESCO MAZZA

REVISIONE LEGALE DELLA NUOVA NORMATIVA SULLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE DEI FARMACI

(d.lgs 24 giugno 2003, n. 211)

Edito da:

Gxp - Scientific Research Consultant
Via Ugo Bartolomei, 18 - 00136 Roma
Tel.: 06/39730878 - Fax.: 06/39730878
Email: INFO@GXP.IT

Indice

PREFAZIONE	5
PREMESSA	7
ANALISI DELLA NORMATIVA	15
1. AMBITO DI APPLICAZIONE	17
2. TUTELA DEI SOGGETTI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA	29
3. COMITATO ETICO	47
4. MODALITÀ OPERATIVE NELLA CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA (artt. 11, 12, 14 e 15 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)	67
5. EVENTI E REAZIONI AVVERSE <i>Cosa si deve intendere per evento avverso?</i> <i>Serio</i> <i>Reazione avversa</i> <i>Reazione avversa attesa * Inattesa seria</i>	77 80 80 81 81
6. NORME DI CHIUSURA <i>La successione delle leggi nel tempo. L'abrogazione</i> <i>Il principio di irretroattività</i>	83 92 95

Finito di stampare marzo 2005-03-04

Progetto grafico: PUBBLISHOCK srl

Prefazione

Scrivere la prefazione di un manuale sulla sperimentazione clinica dei farmaci è impresa non facile.

In verità, almeno da tre anni, la bibliografia si arricchisce di pregevoli lavori, dei quali, l'ultimo freschissimo di inchiostro, scritto da autorevoli esperti del settore è curato dall'Amministrazione sanitaria.

C'è dunque un forte rischio di ripetitività nel formulare osservazioni di fondo, ma, di queste, alcune non possono essere disconosciute, qualsiasi sia il punto di partenza della riflessione.

E quello di chi scrive, per connotazione naturale, è un punto di osservazione di carattere giuridico legale; sicuramente il meno noto – e, diciamolo francamente, anche il meno accessibile – alla maggior parte degli operatori del settore, ma senz'altro quello già ora, e ancor più in futuro, chiamato sempre più spesso in causa.

Ciò, naturalmente, non stupisce: basti ricordare, infatti, che il farmaco e tutte le attività ad esso connesse sono oggetto del più ampio fenomeno normativo che un settore strategico e produttivo conosca.

Il farmaco è materia di attenzione del legislatore – di livello nazionale, europeo, internazionale, e ora anche regionale – dal momento in cui esso viene pensato fino a quello in cui viene distrutto, passando per momenti importanti e vitali, come quello della sperimentazione clinica del farmaco.

Questa trova addirittura fondamento e riferimento – come ci ricordano gli autori del libro – in norme di rango costituzionale, come quelle indirizzate alla tutela della salute pubblica (articolo 32) o alla tutela della ricerca scientifica (articolo 9).

La sperimentazione clinica è una scienza relativamente giovane; tale la si può definire solo a partire dal secondo dopoguerra; con improvvise accelerazioni nel corso degli anni, come quella eclatante legata alla vicenda del

talidomide che ha imposto l'attenzione a livello mondiale nei primi anni sessanta del secolo scorso.

Si può, dunque, affermare senza ombra di smentita che la sperimentazione costituisce il fulcro scientifico della conoscenza, dello sviluppo, del monitoraggio, e quindi del futuro di ogni farmaco.

E, considerando lo sviluppo del farmaco, non si può non parlare dei relativi rischi e dell'impatto che gli oneri assicurativi rivestono, o saranno ancor di più richiamati a ricoprire in futuro. La verifica della copertura assicurativa è importante compito attribuito al Comitato Etico e, come preannunciato nel decreto legislativo n. 211/2003, la materia sarà presto oggetto di un provvedimento da emanarsi a cura dell'Amministrazione sanitaria.

Le giuste esigenze di copertura assicurativa per i soggetti delle sperimentazioni dovranno bilanciare le esigenze della ricerca e dello sviluppo di nuovi farmaci o di nuove indicazioni terapeutiche.

A questo non sono indifferenti i costi della sperimentazione che richiede un sempre maggior numero di soggetti da coinvolgere nei trials, con esponentziali incrementi di spesa.

I dati sono noti e indicano dei tempi di gestazione di dieci-dodici anni per il lancio di una nuova molecola e costi che, ormai, superano gli ottocento milioni di dollari. Senza contare potenziali rischi di insuccesso che, come la recente cronaca conferma, possono essere correlati alla diffusione su scala mondiale del prodotto.

Fra le notazioni inerenti la materia sanitaria e il diritto, non vorrei, infine, sottacere la connessione tra sperimentazione clinica, diritto alla riservatezza e normativa sulla privacy della gestione dei dati personali.

Senza entrare in particolari, l'attenzione del Garante della privacy è stata elevata; vale la pena evidenziare, inoltre, la sensibilità del Garante medesimo per il trattamento dei dati genetici, elemento ormai imprescindibile dalla sperimentazione clinica sui farmaci.

Desidero, infine, concludere questa breve riflessione con la citazione dei classici – essendo questa divenuta obbligo di tutte le prefazioni – ricorrendo al motto virgiliano ab uno disce omnes che evidenzia, ancora una volta, come l'eccezione conferma la regola. Mai, come nel caso della sperimentazione clinica, dallo studio del singolo non è possibile arrivare ad una regola generale. Forse un contributo interessante potrà essere fornito nel prossimo futuro dalla farmacogenetica.

Dott. Francesco Mazza
Dirigente Responsabile dell'Area Legale della Farmindustria

Premessa

Questo studio è dedicato ad un'analisi del d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211, entrato in vigore il 1° gennaio 2004, emanato in attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica, nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo di medicinali per uso clinico.

Il decreto legislativo in esame concerne il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri dell'Unione europea, relative alla tematica sopra richiamata.

Il provvedimento si compone di 23 articoli che, nel recepire i contenuti della direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, dettano regole per tutte le fasi della sperimentazione dei medicinali sull'uomo.

Ciò anche al fine di garantire che la sperimentazione stessa sia coerente con alcuni essenziali principi di accettabilità etica e scientifica e cioè siano in primo luogo tutelati i diritti, la sicurezza ed il benessere dei soggetti coinvolti (in particolare gli incapaci di intendere e di volere ed i minori) e, in secondo luogo, la credibilità dei dati sperimentati ricavati.

Il fenomeno della sperimentazione clinica di medicinali si presenta, anche dal punto di vista giuridico, leggibile da plurime angolazioni, per la varietà delle problematiche (diritto privato, amministrativo, internazionale) che esso coinvolge, per l'incidenza dell'evoluzione tecnologica, per la varietà delle fonti normative che lo regolano.

Inoltre ogni questione giuridica in materia si intreccia con una questione bioetica, con una questione morale o filosofica studiata dalla bioetica intesa quale disciplina che indaga sullo sviluppo tecnologico per analizzare i suoi effetti sulla vita umana, sulle relazioni sociali, sui problemi della giustizia.

Lo scopo di questo studio è verificare, da un punto di vista giuridico e normativo, l'insieme dei requisiti e delle condizioni necessarie per configurare una legittima sperimentazione clinica sull'uomo ed in particolare sui soggetti ritenuti vulnerabili, quali i pazienti che non sono in grado di prestare il loro consenso alla sperimentazione clinica perché affetti da malattie che comportano il venir meno o lo scemare delle facoltà mentali o si trovino in condizione di coma profondo, accennando anche alla delicatezza delle problematiche riguardanti altri soggetti che si trovino in condizioni di minorità fisica, psicologica, sociale o culturale.

Il nostro ordinamento contiene una disciplina organica della sperimentazione clinica¹.

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

Decreto Ministeriale 8 maggio 2003, *Gazzetta Ufficiale* n. 173 del 28 luglio 2003, Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica.

Circolare 2 settembre 2002, n. 6, *Gazzetta Ufficiale* n. 214 del 12 settembre 2002, Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998.

Decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001 n. 439, *Gazzetta Ufficiale* n. 294 del 19 dicembre 2001.

Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.

Decreto 10 maggio 2001, *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 18 giugno 2001, Sperimentazione clinica controllata in medicina generale ed in pediatria di libera scelta.

Circolare 5 ottobre 2000, n. 15, Supplemento ordinario n. 184 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 262 del 9 novembre 2000. Aggiornamento della circolare ministeriale n. 8 del 10 luglio 1997 relativa alla sperimentazione clinica dei medicinali.

World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.

Decreto ministeriale 25 maggio 2000, *Gazzetta Ufficiale* n. 133 del 9 giugno 2000, Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Decreto ministeriale 3 gennaio 2000, *Gazzetta Ufficiale* n. 53 del 4 marzo 2000, Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica.

Decreto ministeriale 23 novembre 1999, *Gazzetta Ufficiale* n. 21 del 27 gennaio 2000, 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.

Circolare 12 ottobre 1999, n. 16, *Gazzetta Ufficiale* n. 255 del 29 ottobre 1999, Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Decreto legislativo n. 229 del 19 giugno 1999, Supplemento ordinario n. 132/L alla

Gazzetta Ufficiale n. 165 del 16 luglio 1999. Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale a norma dell'art. 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419 (art. 11; art. 13, nuovo art. 15-quinquies del decreto legislativo n. 502 del 30 dicembre 1992).

Decreto ministeriale 13 maggio 1999, *Gazzetta Ufficiale* n. 174 del 27 luglio 1999. Integrazioni al decreto ministeriale 18 marzo 1998 recante: "Modalità per l'esenzione dagli 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".

Circolare n. 6 dell'8 aprile 1999, *Gazzetta Ufficiale* n. 90 del 19 aprile 1999.

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

Decreto ministeriale 20 gennaio 1999, *Gazzetta Ufficiale* n. 31 dell'8 febbraio 1999, Misure relative all'immissione in commercio ed alla sperimentazione clinica dei medicinali contenenti materiali di origine bovina.

Decreto ministeriale del 7 ottobre 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 274 del 23 novembre 1998. Integrazioni all'allegato al decreto 19 marzo 1998 recante: "Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali".

Decreto ministeriale del 15 settembre 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 222 del 23 settembre 1998. Integrazione al decreto ministeriale 18 marzo 1998, recante: "Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche".

Decreto ministeriale 19 marzo 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998. Riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali.

Decreto ministeriale 18 marzo 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998. Modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche.

Decreto ministeriale 18 marzo 1998, *Gazzetta Ufficiale* n. 122 del 28 maggio 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.

Decreto ministeriale 21 novembre 1997, *Gazzetta Ufficiale* n. 57 del 10 marzo 1998. Definizione delle procedure per l'invio delle richieste di approvazione di programmi di ricerca clinica comportanti l'esposizione di persone a radiazioni ionizzanti.

Decreto ministeriale 15 luglio 1997. Supplemento ordinario n. 162 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 18 agosto 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. (Gli allegati al presente decreto sostituiscono in toto gli allegati al decreto ministeriale 27 aprile 1992).

Circolare n. 8 del 10 luglio 1997, *Gazzetta Ufficiale* n. 168 del 21 luglio 1997.

Sperimentazione clinica dei medicinali.

Decreto ministeriale 27 aprile 1992 (e relativi allegati)

Supplemento ordinario n. 86 alla *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 15 giugno 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.

Decreto ministeriale 4 dicembre 1990, *Gazzetta Ufficiale* n. 297 del 21 dicembre 1990

Modificazioni al decreto ministeriale 23 giugno 1981 recante disciplina dell'attività di informazione scientifica sui farmaci.

Decreto ministeriale 25 agosto 1977, *Gazzetta Ufficiale* n. 238 del 1° settembre 1977

Retifiche al decreto ministeriale 28 luglio 1977 concernente il regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Decreto ministeriale 28 luglio 1977, *Gazzetta Ufficiale* n. 216 del 9 agosto 1977

Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

capillare di Comitati Etici, la cui attività si è progressivamente estesa a tutto il territorio nazionale, ed è attualmente monitorata dall'Osservatorio Nazionale (OsSC), le cui originalità e metodologie sono riconosciute come modello anche a livello dell'Unione Europea.

Il quadro normativo è stato completato con altri provvedimenti legislativi che hanno riguardato la sperimentazione in medicina generale, la sperimentazione di fase I, la circolare relativa agli studi osservazionali, le regole di trasparenza riguardanti la obbligatorietà della pubblicazione dei risultati degli studi come condizione della loro approvazione da parte dei Comitati Etici, la normativa riguardante i criteri di valutazione dei farmaci prima della formale approvazione delle loro indicazioni.

b) Il secondo termine di riferimento è dato dall'insieme dei dibattiti e dei contributi emersi nella letteratura internazionale nel corso degli ultimi anni, sottolineando con forza:

- la necessità di garantire spazio ed agibilità prioritari per sperimentazioni promosse da sponsor non industriali e non aventi come obiettivo primario la registrazione di nuovi farmaci;
- l'obbligatorietà di registrare e di rendere pubblicamente accessibili tutti i protocolli di ricerca che, con metodi sperimentali od osservazionali, contribuiscono a produrre un profilo sempre più affidabile e comparativo non solo dei singoli farmaci, ma anche delle strategie preventive e terapeutiche.

c) La terza realtà è costituita dalla istituzione della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nella "mission" attribuita all'Agenzia dalla legge istitutiva e ripresa in modo più dettagliato nel regolamento in fase di stesura, particolare enfasi è dedicata alla promozione della ricerca e sviluppo (R&S), alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita.

Ciò risulta particolarmente rilevante in quanto attribuisce forza legislativa primaria alla promozione e alla garanzia di una ricerca clinica con fini non registrativi, ma di promozione di strategie terapeutiche ed assistenziali, di cui deve essere assicurata e verificata in maniera trasparente l'autonomia culturale e di progetto, ma non necessariamente l'autonomia o l'autosufficienza economica.

Con riferimento specifico al tema della sperimentazione, inoltre, le fonti normative si estendono dai principi costituzionali (art. 2 e 32 cost.) al codice civile: il riferimento è all'art. 5, relativo alla tutela della salute e dell'integrità fisica e alle norme generali sulla responsabilità contrattuale (art. 1218, 1223, 1225 e 1375 c.c.) ed extracontrattuale (art. 2043, 2049 e 2050 c.c.). Ma, come si noterà anche in seguito, il tema si colloca, almeno per qualche aspetto, pure nel quadro del diritto pubblico, amministrativo e penale.

In ultimo v'è da menzionare la disciplina comunitaria: essa, come dicevamo, è stata di recente recepita nel nostro ordinamento, dal d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211, che detta regole in materia di attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica, nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.

Il 4 aprile 2001 il Consiglio e il Parlamento europeo hanno approvato una direttiva concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali da uso umano e questo anche al fine di adottare le stesse regole per non creare distorsioni e discriminazioni fra le norme etiche richieste all'interno e all'esterno dell'Unione europea.

La disciplina dettata dal d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211 si pone come normazione di fonte legislativa primaria, avente valore sistematico, nel quale andrà ad inquadrarsi la disciplina secondaria sulla buona pratica clinica (contenuta nei vari Decreti Ministeriali succedutisi nel tempo e con i quali sono state recepite le linee guida europee per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali; da ultimo il D.M. 15/7/1997).

Per alcune procedure, il decreto legislativo rimanda ad una serie di decreti ministeriali attuativi che, ad oggi, sono in fase di ultimazione, alcuni dei quali hanno la necessità di attendere le linee guida europee definitive prima di essere emanati.

Il quadro di riferimento che deve guidare l'interpretazione, la stesura, l'emanazione, e l'applicazione intelligente e flessibile dei decreti attuativi deve fare riferimento a tre realtà tra loro complementari:

- a) la prima, e ovviamente la più importante, è lo scenario sviluppatosi in Italia a partire dalla legislazione sulle sperimentazioni cliniche, arrivata nel 1998, che ha promosso l'istituzione di una rete

A partire da questo quadro culturale ed istituzionale, i criteri di riferimento e gli obiettivi della fase attuativa possono essere sintetizzati nei punti che seguono:

1. La sperimentazione clinica no profit e la ricerca osservazionale non specificamente oggetto della Direttiva Europea sono una componente prioritaria dell'assistenza sanitaria. La logica normativa deve mirare a favorire, nel modo più efficiente e flessibile, la promozione quanto più ampia possibile della sperimentazione, garantendo contestualmente la qualità scientifica e la protezione dei diritti dei cittadini-pazienti attraverso un coinvolgimento partecipativo, che non può essere limitato al momento formale del "consenso informato".
2. È obiettivo e compito specifico dei prossimi decreti attuativi mantenere e favorire lo sviluppo della sperimentazione non mirata alla registrazione di nuovi farmaci, che rappresenta oggi la frazione dominante dell'attività di sperimentazione.
3. I criteri di qualità sviluppati lungo gli anni, attraverso la formulazione delle regole di buona pratica clinica (GCP, Good Clinical Practice) devono essere mantenuti e potenziati nei loro obiettivi sostanziali di garanzia, evitando tuttavia di diventare una barriera operativa ed economica alla progettazione ed implementazione di sperimentazioni non sostenute da risorse di mercato, ma rilevanti per le ipotesi che esplorano e per gli obiettivi di salute pubblica che perseguono, sia per problemi che interessano grandi popolazioni sia per condizioni cliniche meno frequenti o rare.
4. Un'affidabile garanzia di qualità della ricerca deriva dal grado di coinvolgimento reale ed autonomo dei clinici che sono gli attori operativi della sperimentazione.
Solamente se tutti i partecipanti alla ricerca (sperimentale o osservazionale) si sentono sponsor attivi della ipotesi che è oggetto della ricerca, questa può essere espressione legittima di un'assistenza responsabile ed essere proposta ai cittadini-pazienti come un'opzione che aggiunge una opportunità "in più" alla loro prospettiva di salute o cura.
5. La coscienza che la sperimentazione – specialmente quella che non è promossa da scopi prioritariamente registrativi di nuovi farmaci più

o meno innovativi – è espressione privilegiata e obbligata di una pratica assistenziale responsabile, per problemi che non hanno ancora una risposta, ha implicazioni importanti per un'ampia serie di aspetti, quali:

- l'esame e l'adesione di protocolli devono essere visti dai Comitati Etici e dalle Direzioni Generali come un investimento, che ottimizza l'uso delle risorse della struttura e la qualità delle prestazioni assistenziali, e quindi non come un'attività proposta dall'esterno;
- la richiesta di un contributo economico per l'esame dei protocolli deve essere valutata in modo flessibile, considerando le risorse effettivamente disponibili da parte dello sponsor, che ha l'obbligo della trasparenza anche sugli aspetti ed interessi economici della ricerca;
- deve essere prevista una strategia flessibile anche per quanto riguarda gli aspetti assicurativi: se la sperimentazione (o lo studio osservazionale) non ha scopi registrativi, ma rientra tra gli obiettivi di un'assistenza di qualità ed innovativa, il criterio più normale è quello di considerare la sperimentazione stessa coperta dall'assicurazione generale dell'ente partecipante.

6. L'adozione della Direttiva Europea nel contesto normativo ed operativo italiano è l'occasione per ottimizzare ed approfondire il ruolo dei Comitati Etici locali e le loro responsabilità specifiche che riguardano, al di là dell'esame degli aspetti strettamente tecnico-statistici dei protocolli, i seguenti elementi strutturali:

- la rilevanza complessiva delle sperimentazioni e la loro praticabilità per il miglioramento dell'assistenza a livello locale;
- l'adozione di modalità di informazione ai pazienti, che trasformino la procedura burocratica del consenso informato in un momento di comunicazione reale, comprensibile e coerente con i principi generali della Dichiarazione di Helsinki e della Convenzione di Oviedo;
- l'attivazione delle responsabilità di monitoraggio locale delle sperimentazioni, che non coincidono necessariamente con quelle previste dalle GCP (attraverso le CRO - Contract Research Organization, o altri attori equiparabili), che possono avere altri obiettivi e modalità operative.

7. La progressiva ottimizzazione dell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni e degli studi osservazionali si prospetta come una delle risorse più importanti di cui promuovere l'utilizzazione intensiva da parte dei singoli Comitati Etici e delle Autorità Regionali:

- per confrontare le proprie pratiche;
- per sviluppare attività di formazione ed aggiornamento;
- per iniziative di informazione complessiva all'opinione pubblica sull'andamento ed i risultati delle sperimentazioni approvate dai Comitati Etici.

8. Secondo quanto previsto dalla normativa, è altamente raccomandabile che la partecipazione a progetti di sperimentazione clinica e a studi osservazionali (specificamente quelli che non hanno come oggetto la valutazione di singoli farmaci a scopo registrativo) debba essere prevista come modalità privilegiata per acquisire i crediti previsti per la ECM:

- contribuendo in questo modo ad un uso efficiente delle risorse, spesso molto scarse, disponibili per ricerche "indipendenti";
- rafforzando la consapevolezza che affrontare con progetti di ricerca rilevanti e rigorosi temi controversi o ignoti è il modo più responsabile per formarsi ad una pratica basata sulle evidenze.

Una premessa metodologica è necessaria.

In considerazione del carattere manualistico di questo testo e della sua destinazione a lettori in prevalenza non giuristi, l'esposizione della materia, quanto più possibile scevra di tecnicismi, include riferimenti alla disciplina generale degli istituti giuridici rilevanti per la trattazione, allo scopo di consentire un inquadramento che è solitamente presupposto nel lettore avvezzo al discorso giuridico.

I riferimenti a testi normativi e a pronunce giurisprudenziali sono ridotti all'essenziale.

Si è evitato, infine, qualsiasi riferimento dottrinale.

Analisi della normativa

La normativa è suddivisa in sei parti:

1. AMBITO DI APPLICAZIONE
(artt. 1 e 2 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)
2. TUTELA DEI SOGGETTI
DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
(artt. 3, 4 e 5 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)
3. COMITATO ETICO
(artt. 6, 7, 8 e 9 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)
4. MODALITÀ OPERATIVE NELLA CONDUZIONE
DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA
(artt. 10, 11, 12 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)
5. EVENTI E REAZIONI AVVERSE
(artt. 16, 17, 18, 19 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)
6. NORME DI CHIUSURA
(artt. 20, 21, 22, 23 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211).

1. Ambito di applicazione

Art. 1. Ambito di applicazione

1. Il presente decreto legislativo fissa disposizioni riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione multicentrica effettuata a livello umano e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178,² per quanto riguarda, in particolare l'applicazione delle norme di buona pratica clinica.

² D.Lgs. 29 maggio 1991 n. 178, art. 1

1. Definizioni.

1. Ai fini del presente decreto è da intendersi come medicinale ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale.
2. Per sostanza si intende qualsiasi materia di origine umana o animale o vegetale o di origine chimica, sia naturale che di trasformazione o di sintesi.
3. Sono specialità medicinali, i medicinali precedentemente preparati ed immessi in commercio con una denominazione speciale ed in confezione particolare.
4. Non sono considerati specialità medicinali: a) i medicinali preparati nella farmacia ospedaliera e destinati ad essere impiegati all'interno dell'ospedale; b) i medicinali destinati a malati determinati, preparati in farmacia in base a prescrizioni mediche; c) i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea ufficiale e destinati ad essere forniti direttamente ai clienti di tale farmacia.

Cassazione Penale

Individuazione delle "specialità medicinali"

1. L'espressione "specialità medicinali" è riferibile, alla stregua della definizione data nel D.Lgs. 29 maggio 1991 n. 178, anche ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Scz. VI, sent. n. 1525 del 03-05-1994 (ud. del 12-04-1994), Ferri (rv 198982).

2. La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.

3. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale i principi di buona pratica clinica adottati dalla Commissione europea, sono stabilite le linee guida dettagliate conformi a tali principi.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza devono essere progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica.

5. È fatto divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, ad eccezione delle eventuali indennità per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

6. I risultati delle sperimentazioni condotte in conformità alle norme di buona pratica clinica non sono presi in considerazione ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio".

Art. 2. Definizioni.

1. Ai fini del presente decreto legislativo si applicano le seguenti definizioni:

a) "sperimentazione clinica": qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

b) "sperimentazione clinica multicentrica": la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi;

c) "sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)": uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;

d) "medicinale sperimentale": una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

e) "promotori della sperimentazione": una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

f) "sperimentatore": un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito "sperimentatore principale";

g) "dossier per lo sperimentatore": la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;

h) "protocollo": il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione, il termine "protocollo" comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;

i) "soggetto": la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo;

l) "consenso informato": la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di

dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

m) "comitato etico": un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato;

n) "ispezione": svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità;

o) "evento avverso": qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

p) "reazione avversa": qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

q) "evento avverso serio o reazione avversa seria": qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) "reazione avversa inattesa": una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);

s) "centro collaboratore": centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica;

t) "Autorità competente":

1) il direttore generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica;

2) Il Ministero della salute nei casi di cui:

a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell'articolo 9;

b) ai medicinali elencati al comma 6 dell'articolo 9;

3) L'Istituto superiore di sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.

La voglia di chiarezza e di ordine sistematico che hanno ispirato il legislatore sono chiaramente percepibili sin dagli articoli 1° e 2°, che definiscono rispettivamente il campo di applicazione del decreto e la terminologia relativa alla sperimentazione clinica.

Venendo, in concreto, al contenuto degli articoli del provvedimento, si osserva come l'articolo 1 concerna l'ambito di applicazione del decreto, relativo allo svolgimento della sperimentazione clinica, effettuata a livello umano e relativa ai medicinali, definiti nell'articolo 1 del decreto legislativo n. 178 del 29 maggio 1991, per quanto riguarda in particolare l'applicazione delle norme di buona pratica clinica, definite al comma 2 del medesimo articolo 1.

Secondo la definizione del DM 15 Luglio 1997, "la Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice*) è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono esseri umani".

Analogamente alle norme di Buona pratica di Laboratorio (*Good Laboratory Practice*) e di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*), rivolte rispettivamente ai saggi tossicologici (GLP) ed alla produzione dei farmaci (GMP), le norme di GCP rappresentano delle linee guida di condotta etica e scientifica, finalizzate a stabilire procedure per la organizzazione, esecuzione e documentazione degli studi clinici, nonché la loro verifica, fissando anche le responsabilità delle parti coinvolte, al fine di raggiungere tre principali obiettivi:

1) l'integrità e trasparenza, e quindi l'attendibilità dei dati;

2) la loro verifica indipendente;

3) la protezione dei soggetti e la confidenzialità delle informazioni mediche raccolte su di essi.

Tali linee guida sono state elaborate dalla International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use e approvate dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA) (Guideline for Good Clinical Practice, ICH Harmonised Tripartite Guideline), fornendo così uno standard comune a tutti i paesi dell'Unione Europea.

In Italia, i principi e le linee guida dettagliate di buona pratica, adottati dalla Commissione Europea, sono stati trasferiti nell'ordinamento nazionale con decreto del ministro della salute, DM 15 luglio 1997.

Non solo tutte le fasi della sperimentazione clinica, ma anche gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza devono essere condotti secondo i principi di buona pratica clinica, tranne che gli studi osservazionali o sperimentazioni non interventistiche.

Il comma 5 dell'articolo 1 fa altresì divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, ad eccezione di eventuali indennità per il volontario sano.

Se il promotore della sperimentazione è un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse nei limiti degli stanziamenti di bilancio.

Anche se chiari, alcuni aspetti del campo di applicazione del decreto destano perplessità.

In particolare, come enunciato dal comma 1, art. 1, il decreto non si applica alla sperimentazione non interventistica o studio osservazionale³.

³ Per studio osservazionale si intende la rilevazione e l'analisi di dati inerenti la patologia (fattori di rischio, eziopatogenesi, incidenza, prevalenza, morbilità, mortalità), la metodologia diagnostica ed i trattamenti terapeutici utilizzati, includendo nel protocollo pazienti il cui trattamento è stato in precedenza deciso autonomamente dal clinico non finalizzando all'inclusione nello studio. Al di là di quanto specificato dalla circolare ministeriale sugli studi osservazionali, dei gruppi di lavoro si stanno riunendo per definire più dettagliatamente altre possibili pratiche diagnostiche che possono uscire dalla routine e definire meglio le procedure di approvazione, al fine di cercare di arrivare ad una proposta di normativa specifica. Gli studi clinici osservazionali in particolare consentono di misurare i bisogni di salute della popolazione, di valutare la qualità delle cure sanitarie, di definire le modalità di impiego dei farmaci:

- studi di ricerca sanitaria
- misura dei bisogni di salute: epidemiologia descrittiva delle malattie
- valutazione della qualità delle cure: ricerca di esito
- valutazione dei processi decisionali sanitari
- studi di farmaco utilizzazione.

A seconda del tempo nel quale sono state generate le informazioni oggetto di studio rispetto alla esecuzione degli studi stessi, gli studi osservazionali possono essere suddivisi in:

È possibile distinguere con certezza tra gli studi clinici sperimentali e gli studi clinici osservazionali?

Nella legislazione vigente, la circolare 6 settembre 2002⁴, l'unico riferimento normativo per gli studi osservazionali, da una parte, infatti, ne definisce alcuni requisiti, dall'altra, lascia la decisione ai vari statuti locali dei comitati etici, permettendone così anche la semplice presa d'atto.

studi retrospettivi

le informazioni sono già state generate al tempo di avvio dello studio;

studi trasversali

le informazioni sono generate con un'unica osservazione al tempo di avvio dello studio;

studi prospettici

le informazioni sono generate al tempo di avvio dello studio e successivamente ad esso.

Gli studi clinici osservazionali possono prevedere inoltre l'impiego di procedure non previste dalla corrente prassi assistenziale (ad es. prelievi di sangue o di altri campioni biologici) ed in tali casi sono definiti "interventistici".

⁴ Studi clinici non interventistici ("osservazionali"). Circolare ministeriale 6 settembre 2002.

2.1 Si definisce sperimentazione non interventistica lo studio centrato su problemi o patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

2.2 I protocolli di ricerca devono adottare una metodologia particolarmente rigorosa, dato che i risultati non sono protetti da procedure di allocazione randomizzata di pazienti e/o interventi. Come per gli studi clinici randomizzati devono essere definiti in modo univoco e coerente:

a) le motivazioni e le ipotesi della ricerca;

b) le attese dello studio;

c) i criteri di analisi e di interpretazione dei risultati (siano questi intesi come descrittivi o tali da suggerire, documentare, confermare relazioni di causalità);

d) la proposta di analisi statistiche appropriate.

2.3 Valgono per gli studi osservazionali tutte le regole applicabili alle sperimentazioni cliniche per quanto riguarda:

a) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici;

b) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati;

c) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio e la tutela della privacy;

d) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio.

2.4 Gli studi clinici dei medicinali di tipo non interventistico "osservazionali" devono essere notificati ai comitati etici locali in cui opera il ricercatore interessato. In base allo

È un dato certo che nell'ultimo anno, in Italia, abbiamo assistito ad una crescita consistente degli studi osservazionali con corrispondente diminuzione degli studi clinici controllati.

L'articolo 2 elenca le definizioni, utilizzate nel decreto, relativamente a: sperimentazione clinica, sperimentazione clinica multicentrica, sperimentazione non interventistica o studio osservazionale, medicinale sperimentale, promotori della sperimentazione, sperimentatore, dossier per lo sperimentatore, protocollo, soggetto, consenso informato, comitato etico, ispezione, evento avverso, razione avversa, evento e reazione avversa seria, reazione avversa inattesa, centro collaboratore, autorità competente e soggetti che possono ricoprire tale ruolo.

Qualche breve osservazione su alcuni dei significati, attribuiti dal Legislatore, alle definizioni individuate nell'art. 2, si impone.

La lista delle definizioni comprende quella di "soggetto" ossia la "persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo". Tale definizione sembra pertanto includere sia i volontari sani che i pazienti.

Opportuno sarebbe stato evidenziare in qualche modo la differenza tra le due entità, anche in considerazione della diversa portata che assume

specifico statuto di istituzione dei singoli comitati etici, questi potranno procedere ad una formale approvazione oppure ad una semplice presa d'atto.

2.5 Nessun costo aggiuntivo sostenuto per la conduzione e la gestione degli studi osservazionali deve gravare sui fondi del Servizio sanitario nazionale.

3. Aspetti amministrativi relativi alle sperimentazioni cliniche dei medicinali e agli studi osservazionali.

Fatta salva l'autonomia decisionale delle strutture coinvolte di definire quote di pagamento per l'esame dei protocolli di studio che vengono presentati, si sottolinea l'opportunità di adottare criteri di ragionevolezza per gli aspetti economici relativi all'attività istruttoria dei comitati, fino eventualmente a prevedere una totale esenzione, per:

a) per studi promossi dai ricercatori operanti nel Servizio sanitario nazionale;
b) nel caso di ricerche sponsorizzate da società scientifiche e/o istituti e associazioni che non hanno fini di lucro; quanto sopraindicato si applica in special modo per protocolli che prevedono il coinvolgimento di molte strutture (studi multicentrici) per i quali il pagamento di quote ai singoli comitati etici può limitare o impedire la conduzione dello studio stesso.

3.1 È compito e responsabilità dei comitati etici verificare (eventualmente richiedendo documentazione supplementare) la effettiva indipendenza da sponsor industriali dei proponenti di cui ai punti a) e b), per quanto riguarda l'ideazione e la gestione complessiva delle ricerche e dei loro risultati.

l'autodeterminazione personale dei due soggetti nel momento in cui prestano il proprio consenso informato alla sperimentazione.

Definizione di Consenso Informato: "... dal suo rappresentante legale o da una autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti."

Nelle GCP-ICH, la dicitura impiegata era invece "*rappresentante legalmente riconosciuto*". Ritenendo che il significato sostanzialmente attribuito alle due diciture vuole essere probabilmente analogo, risulta agli occhi dell'operatore che la definizione in esame è stata ampliata rispetto al passato, dove la normativa si limitava a richiamare solamente la figura generica del rappresentante legale, comprendendo in tale accezione il concetto più ampio di "autorità o organismo" a cui la disciplina vigente in materia riconosce un apposito potere di rappresentanza del soggetto, che non è in grado di prestare il consenso informato di cui all'art. 2 del Decreto in esame.

La nozione di rappresentante legale a cui fa riferimento il testo in esame riguarda il caso specifico in cui il soggetto, destinatario del trattamento sperimentale, non sia in grado di dare il proprio consenso. La disciplina in esame in particolare fa riferimento a due ipotesi tipiche:

- a) la sperimentazione clinica sui minori (art. 4 del D. Lgs. n. 211/03);
- b) la sperimentazione clinica sugli adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato (art. 5 del D. Lgs. n. 211/03).

Per il codice civile sono privi di capacità di agire, cioè della capacità di disporre dei propri diritti, i soggetti minori di età e gli interdetti. La cura della persona del minore e l'amministrazione dei suoi beni è affidata normalmente ai genitori che, su un piano di assoluta uguaglianza, esercitano la patria potestà.

L'esercizio deve avvenire di comune accordo, salvo i casi di impedimento di uno o l'altro genitore; in caso di contrasto fra gli stessi, su questioni di particolare importanza, è previsto l'intervento del Giudice.

Il Giudice, in tal caso, suggerisce le determinazioni più utili nell'interesse del figlio e dell'unità familiare, sentiti non solo i genitori, ma anche il figlio, se maggiore degli anni quattordici.

Pertanto, il potere di rappresentanza nei confronti dei terzi è il contenuto essenziale della potestà esercitata dai genitori sul minore.

Qualora nel compimento dell'atto può sorgere un conflitto di interessi, poiché al vantaggio del rappresentante segue necessariamente un danno del rappresentato, o viceversa, è applicabile la norma diretta a

risolvere il conflitto tra genitori e figli, che prevede la nomina di un curatore speciale che rappresenta il figlio nell'atto per quale è sorto il conflitto (321 del c.c.).

Gli atti che eccedono l'ordinaria amministrazione, inoltre, devono essere compiuti dietro autorizzazione del Giudice Tutelare e, in casi particolari, del Tribunale se entrambi i genitori sono morti, o per altre cause non possono esercitare la potestà, ai sensi dell'art. 343 codice civile si apre la tutela. Il tutore, che viene nominato dal Giudice Tutelare, a sua volta ha la cura della persona del minore, lo rappresenta in tutti gli atti civili e ne amministra i beni. Egli ha poteri simili a quelli dei genitori esercenti la patria potestà ma, come previsto dal codice civile agli artt. 371, 380, gli interventi e controlli del Giudice Tutelare sono più frequenti così come gli interventi autorizzativi del Tribunale, artt. 374 e 375 c. c..

Nel passare ad esaminare l'ipotesi b) sopra richiamata ovvero della sperimentazione clinica sugli adulti incapaci, ricorrono alcuni istituti tipici previsti dall'ordinamento.

Quando a essere privo della capacità di agire è un soggetto maggiore di età (oppure nel caso specifico del minore emancipato), in quanto versa in condizioni di abituale infermità di mente che li rende incapace di provvedere ai propri interessi, si apre il procedimento di interdizione, di cui all'art. 414 del c.c..

Tale procedimento è destinato ad incidere in modo restrittivo sulla capacità di agire, in quanto la qualifica di interdetto costituisce, per un verso il presupposto per addivenire alla nomina di un tutore che lo rappresenti e, per l'altro, lo strumento preventivo per far valere l'annullabilità dei negozi posti in essere dai soggetti in questione.

A differenza dell'interdizione, la dichiarazione di inabilitazione agisce sulla capacità di agire del soggetto riducendo la sfera degli atti che l'individuo può compiere, non escludendola del tutto, come nell'ipotesi dell'interdizione.

In particolare, nell'inabilitazione, la capacità è limitata agli atti di ordinaria amministrazione, essendo gli atti di straordinaria amministrazione consentiti con l'adozione di particolari cautele, tra cui, principalmente, l'assistenza di un curatore.

Come per la pronuncia dell'interdizione, così per quella dell'inabilitazione, l'infermità di mente deve essere attuale ed abituale.

Al legale rappresentante dell'interdetto si applicano le norme sulla tutela del minore ex art. 424 c. c..

Il codice civile italiano, nel definire le funzioni, i poteri e le responsabilità del tutore, pone regole piuttosto dettagliate con riguardo all'attività di quest'ultimo rispetto agli interessi economici del tutelato. Per quanto riguarda le questioni extraeconomiche, come quelle riguardanti la salute, le norme sono meno puntuali, il riferimento è dato dall'espressione contenuta nell'art. 357 c. c., ove si dice che il tutore ha la cura della persona.

Infine, diversa dalla fattispecie dell'interdetto e dell'inabilitato è la persona incapace di intendere e di volere, di cui all'art. 428 del c.c.. Si tratta del caso in cui le condizioni personali di un soggetto, pur psicicamente compromesse, non siano tali da giustificare l'adozione di un provvedimento interdittivo o inabilitativo. Ai fini dell'annullamento dell'atto compiuto, il perturbamento della capacità di intendere e di volere può essere stato provocato da qualsiasi causa, anche transitoria.

La caratteristica essenziale di tale fattispecie è che l'atto continua ad esplicare i suoi effetti, fintanto che la parte che intende annullarlo provi l'incapacità di intendere o di volere del soggetto.

Legittimati a chiedere l'azione di annullamento dell'atto, che si prescrive in cinque anni, sono l'incapace, i suoi eredi ed i suoi aventi causa. Una volta dichiarata l'interdizione, il tutore, quale rappresentante legale dell'interessato, sarà anch'egli abilitato ad impugnare gli atti compiuti dall'incapace.

D'altra parte nel nostro sistema erano già presenti disposizioni di dettaglio sulla rappresentanza legale in ordine alle cure e ai trattamenti sanitari. Nell'allegato al Decreto Ministeriale, 18 marzo 1998, relativo alle Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici, all'art. 3.7, si dice che "se uno studio clinico include soggetti non pienamente capaci di intendere e di decidere, la decisione sul consenso informato sarà presa dal rappresentante legalmente riconosciuto ..." così nel Decreto Ministeriale, 15 luglio 1997, di recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, all'art. 4.8.8 si prevede che "prima della partecipazione del soggetto allo studio, il modulo di consenso informato scritto deve essere firmato e datato personalmente dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente riconosciuto e dalla persona che ha condotto la discussione relativa al consenso informato".

Ancora, nella Legge 22 maggio 1978, n. 194, Norme sulla tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza,

all'art. 12, secondo comma, si dice che "se la donna è di età inferiore ai 18 anni per l'interruzione della gravidanza è richiesto l'assenso di chi esercita sulla donna stessa la potestà o la tutela..." all'art. 13 che "se la donna è interdetta per infermità di mente, la richiesta di cui agli art. 4 e 6 può essere presentata, oltre che da lei personalmente, anche dal tutore...".

Casi specifici:

Nel caso della *minore età* (tra i 14 e i 18 anni) il consenso informato deve essere espresso dai genitori o in loro assenza dal tutore (ad eccezione della interruzione volontaria di gravidanza, su semplice autorizzazione del giudice tutelare). L'informazione deve essere data anche al minore, perché esprima un suo parere.

Per quanto riguarda gli *interdetti* l'informazione e il consenso sono compiti del tutore che prenderà le decisioni a riguardo per la persona sotto tutela. Il paziente interdetto va comunque informato poiché la sua partecipazione alle cure è fondamentale.

Gli *inabilitati* sono invece autonomi nel dare o meno il loro consenso.

Gli *incapaci naturali* infine sono quei soggetti che, se pur non interdetti, si trovano per qualsiasi causa in condizioni tali da non essere in grado di dare un consenso o di esprimere un dissenso validi.

2. Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

Art. 3 Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

- a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato;
- b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675;
- d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un

consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;

- c) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
- f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;
- g) il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.

2. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un odontoiatra qualificato.

3. Con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro delle attività produttive, sono stabiliti i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui al presente decreto legislativo. Nelle more dell'emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione è comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

4. Nel caso in cui il promotore della sperimentazione sia soggetto pubblico, alle spese per l'assicurazione di cui al comma 1, lettera f), si fa fronte nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

Art. 4. Sperimentazione clinica sui minori

1. In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente decreto, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;

- c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);
- d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;
- e) siano state seguite le linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);
- f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati;
- g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;
- h) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società.

Art. 5 Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

1. Oltre ai requisiti di cui all'articolo 3, la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;
- b) la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;
- c) lo sperimentatore, o lo sperimentatore principale ove appropriato, tenga conto del desiderio esplicito di un soggetto in sperimentazione in grado di

formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;

d) non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;

e) la ricerca sia essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;

f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;

g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;

h) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;

i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.

2. Nei casi di incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il consenso informato al proseguimento della sperimentazione.

L'articolo 3 stabilisce le condizioni in base alle quali può essere intrapresa la sperimentazione clinica al fine di tutelare i soggetti inclusi nella sperimentazione, stabilendo che i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano soppesati in rapporto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e ai benefici terapeutici previsti in materia di sanità pubblica.

Inoltre, il soggetto che accetta di partecipare alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale, debbono essere correttamente informati sui rischi, gli inconvenienti, le condizioni e gli obiettivi della sperimentazione medesima.

Nella maggior parte dei casi, i soggetti che si sottopongono ad una sperimentazione clinica non hanno la piena consapevolezza del significato della sperimentazione clinica stessa, né conoscono le regole che la governano.

È necessario verificare, da un punto di vista giuridico, l'insieme dei requisiti e delle condizioni necessari per configurare una legittima sperimentazione clinica sull'uomo ed in particolare sui soggetti ritenuti vulnerabili quali i pazienti che non sono in grado di prestare il loro consenso alla sperimentazione clinica perché affetti da malattie che comportano il venir meno o lo scemare delle facoltà mentali o si trovino in condizione di coma profondo, accennando anche alla delicatezza delle problematiche riguardanti altri soggetti che si trovino in condizioni di minorità fisica, psicologica, sociale o culturale.

Ciò rimanda al tema sottostante la materia che ci occupa: ossia l'eventuale responsabilità dei soggetti a vario titolo coinvolti nella sperimentazione clinica, a titolo civile o penale (per violazione dell'art. 5 cod. civ. che tutela il diritto all'integrità fisica e stabilisce il divieto di atti di disposizione del proprio corpo che cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica o siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico ed al buon costume e per violazione delle norme del codice penale che prevedono delitti a tutela della vita - art. 575 c.p. - e dell'integrità personale - art. 582 c.p. - punibili anche a titolo di colpa - artt. 589 e 590 c.p.), responsabilità che possono insorgere proprio nel caso in cui la sperimentazione clinica non rispetti i criteri ed i limiti posti a tutela della persona umana.

Il consenso informato è l'elemento portante nella costruzione di quella fiduciarità e alleanza fra medico/ricercatore e cittadino/paziente a garanzia del rispetto delle persone coinvolte nei rapporti sanitari.

Il "consenso dato da un individuo competente (cosciente e capace) che ha ricevuto la necessaria informazione, che l'ha adeguatamente compresa e dopo averla valutata, senza essere soggetto a coercizione, indebita influenza o persuasione, o intimidazione, arriva alla decisione" è una buona definizione di ciò che si intende per consenso informato.

Il consenso informato è ora diventato un requisito comune e non marginale della ricerca scientifica su soggetti umani in quanto risultato di un cammino di decenni.

Anche se già previsto in alcune normative risalenti agli ultimi anni dell'Ottocento, il suo inizio si fa risalire al Codice di Norimberga [4, p. 11], dieci norme contenute nella sentenza del tribunale istituito dopo la Seconda Guerra Mondiale per rendere giustizia alle vittime delle ricerche naziste.

Ogni fraintendimento divenne impossibile nel 1964, quando la World Medical Association (WMA) stabilì con la Dichiarazione di Helsinki [4, p. 5] che in caso di conflitto, il bene del singolo doveva prevalere sul bene arrecato alla comunità dal progresso scientifico.

Il principio stabilito dai medici della WMA comportava una sfida per la comunità scientifica.

Essa doveva giustificare la moralità di ricerche con rischio di effetti negativi sui soggetti in studio. A tale questione si cominciò a dare risposta nel 1979, col Belmont Report [4, p. 15], un documento dell'autorità federale statunitense, divenuto fondamento dell'analisi etica della ricerca biomedica.

In esso sono definiti tre principi: il primo, di rispetto della persona, promuove l'autonomia di scelta dei soggetti in studio e la protezione da parte di terzi di quelli giudicati vulnerabili; il secondo, di beneficenza, implica l'obbligo di un bilancio positivo nel rapporto tra benefici potenziali e rischi della ricerca; il terzo, di giustizia, richiede equità nel reclutamento di individui appartenenti ai diversi gruppi della popolazione.

Sebbene non fosse prevista una gerarchia, di fatto il primo principio di rispetto della persona è prevalso, almeno nel mondo occidentale, USA in particolare, perché connesso al diritto legale dell'autodeterminazione.

Come conseguenza l'ottenimento del consenso informato dal soggetto in studio ha acquisito grande importanza in quanto permette di soddisfare entrambi.

Il consenso informato indica dunque l'insieme di un processo di azioni che comprende i seguenti elementi:

- 1) informazione (*disclosure*),
- 2) comprensione,
- 3) volontarietà,
- 4) capacità (*competence*),
- 5) autorizzazione.

Informazione (*disclosure*)

I soggetti devono essere informati dei propositi, metodi, rischi, benefici della ricerca scientifica.

In ambito clinico, dei benefici dello studio e trattamenti alternativi rispetto al proprio stato di salute. Negli USA, il contenuto e l'ammontare dell'informazione che deve essere fornita è riferito alla capacità di comprensione di una "persona ragionevole", ma è stato anche proposto un approccio più individualistico; in paesi simili agli USA, come Canada o Gran Bretagna, prevale lo standard della pratica professionale.

Né il tipo, né l'entità del rischio da divulgare sono state chiaramente determinate dalle leggi.

Il D. Lgs 211/03 prevede un garanzia importantissima all'art. 3, lett a, infatti, una sperimentazione può essere avviata solo se "i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato" ed ancora l'art. 5, 1° comma e letti, "la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che.... vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare recchi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio."

L'attribuzione alla fase informativa del consenso informato di un termine fatidico come *disclosure*, in italiano "rivelazione", forse è un indizio di quanto diffusa e persistente sia l'idea che il passaggio di informazione dal medico/scienziato al paziente/soggetto in studio sia l'essenza del consenso informato.

Comprensione

Un frequente e serio fraintendimento, definito nella letteratura inglese *therapeutic misconception*, nasce quando il soggetto in studio confonde il trattamento legato allo studio con la pratica clinica.

Idealmente la comprensione dovrebbe essere favorita da un processo informativo continuo.

La comprensione degli aspetti biomedici dipende dalla capacità di comunicazione del ricercatore e da quanto la cultura del soggetto sia recettiva in materie di carattere squisitamente scientifico; il dialogo può comunque essere facilitato esprimendo l'informazione in termini funzionali piuttosto che scientifici.

Volontarietà

La volontarietà può essere minata dal ricercatore o da alcuni aspetti del disegno dello studio.

Faden e Beauchamp hanno identificato tre forme di influenza: coercizione, manipolazione e persuasione.

Mentre la "coercizione" (pressione attraverso minacce) e la "manipolazione" (persuasione con inganno) sono inaccettabili, le strategie di "persuasione", nel migliore interesse del soggetto, sono ritenute lecite.

Ed è in questo contesto che si inserisce la previsione di cui all'art. 5, lett d, "d) non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati".

A volte una particolare condizione può rendere i soggetti "vulnerabili", ossia tendenzialmente acquiescenti alle proposte del reclutatore.

Membri subordinati di gruppi gerarchici possono essere ritenuti vulnerabili sulla base della sola presunzione di manipolabilità, comunque il loro coinvolgimento potrebbe essere giustificato da altre ragioni, ad esempio gli studenti medici sarebbero preferibili nel caso di studi biomedici complessi per la loro maggiore capacità di comprenderne gli aspetti.

Capacità (competence)

Il termine *competence* viene usato nella letteratura inglese ad indicare la capacità legale di decidere; in Italia tale capacità è assegnata a un soggetto "cosciente e capace".

Con un linguaggio più vicino alla psicologia si parla di *capacity* intesa come capacità mentale, ossia l'insieme delle abilità cognitive, sensitive, affettive che portano alla comprensione delle informazioni, alla previsione delle conseguenze e a decisioni razionali.

Il riferimento ad una razionalità standard è, secondo alcuni commentatori, tutt'altro che soddisfacente.

La capacità mentale a differenza della competenza si esprime quantitativamente, può essere riconosciuta anche a una persona che non ha quella legale, ad esempio un ragazzo.

Gli adulti sono generalmente considerati competenti.

Comunque, la capacità di dare il consenso è un'abilità che può cambiare col tempo.

Autorizzazione

L'autorizzazione è l'espressione del consenso del soggetto alla partecipazione allo studio e/o al trattamento dei suoi dati per quello. È l'aspetto maggiormente curato dalle normative.

L'autorizzazione viene data sottoscrivendo un modulo.

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, elenchiamo le linee guida per una corretta formulazione di modulo di consenso informato:

1. Conformità ai principi di Helsinki (e successive modifiche) e alle norme di buona pratica clinica. Il consenso deve essere approvato da un Comitato Etico indipendente.
2. Il modulo di consenso può essere modificato ogni volta che ci siano nuove informazioni riguardo al protocollo in studio. Le modifiche devono essere approvate dal Comitato Etico. Il paziente deve esserne informato e deve sottoscrivere il nuovo consenso.
3. Né lo sponsor, né lo sperimentatore, né lo staff che segue il protocollo devono effettuare coercizione sul paziente affinché partecipi o continui a partecipare ad uno studio.
4. Il consenso non deve contenere frasi che possano far sembrare che il soggetto o i suoi tutori rinuncino ai loro diritti legali, o che lo sperimentatore venga sollevato da sue eventuali colpe di negligenza. Deve essere descritta la possibilità di risarcimento da parte di una compagnia assicurativa degli eventuali danni arrecati al soggetto.
5. Lo sperimentatore deve informare correttamente il soggetto, o i suoi tutori legali, su tutti i particolari riguardanti il protocollo.
6. Il linguaggio utilizzato nel consenso deve essere non-tecnico, ma chiaro e comprensibile dal soggetto che deve partecipare alla sperimentazione.
7. Prima del conseguimento del consenso, lo sperimentatore deve dare al paziente il tempo sufficiente per potersi informare e chiedere chiarimenti riguardo a particolari dello studio.
8. Il consenso deve contenere:

- affermazione della completa volontarietà della partecipazione allo studio e della possibilità da parte del paziente di uscire dallo studio in qualsiasi momento desideri;
- riassunto dello studio, descrizione della terapia impiegata (efficacia, effetti collaterali, dosaggio), numero dei partecipanti e durata del trattamento e dello studio, scadenze dei prelievi e delle visite di controllo e follow-up, nome e recapito dello Sperimentatore di riferimento;
- affermazione della confidenzialità dei dati (riservatezza);
- autorizzazione al trattamento dei dati personali e sensibili (T.U. in materia di Privacy).
- informazioni sulla presenza di copertura assicurativa.

9. In caso di accettazione, il consenso deve essere firmato e datato dal paziente. Una copia del consenso e le eventuali modifiche devono essere in possesso del paziente.

10. Il consenso per protocolli non terapeutici deve essere dato esclusivamente dal soggetto.

L'art. 3 apre, inoltre, nuovi ed importanti scenari.

Innanzitutto, viene sancita l'obbligatorietà ed indefetibilità della copertura assicurativa per la sperimentazione clinica. Non soltanto la presenza di una copertura assicurativa viene valorizzata come elemento di tutela dei soggetti nella sperimentazione clinica (art. 3, comma 1, lett f, comma 3, comma 4), ma viene altresì richiesta come elemento atto a formulare il parere del Comitato Etico.

L'obbligatorietà ed indefetibilità delle suddette norme sono altresì deducibili anche dalle sanzioni amministrative previste, art. 22 comma 2, in caso di violazione.

Inoltre, si afferma come fondamentale la tutela alla riservatezza e alla protezione dei dati personali.

In proposito, si deve evidenziare la circostanza per cui l'entrata in vigore del testo unico sulla privacy (D. Lgs. n. 196/03) richiederà modifiche alle procedure attualmente adottate secondo l'abrogata legge 675/96.

In proposito, un breve cenno merita la problematica della LA TUTELA DELLA PRIVACY NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI⁵.

"Nella sperimentazione clinica di farmaci, così come nella ricerca medica e scientifica in genere, si pone in maniera particolarmente significativa il problema di tutelare i dati personali dei soggetti coinvolti.

L'attività di ricerca, infatti, pur essendo costituzionalmente garantita, non può essere esclusa dall'ambito di applicazione della normativa esistente in materia di privacy, tenuto anche conto della natura sensibile dei dati trattati.

Del resto con il D.lgs 211/03, che disciplina la sperimentazione clinica di farmaci, il legislatore ha ritenuto opportuno ribadire esplicitamente che deve essere sempre rispettato il diritto alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati personali (art. 3, comma 1 lettera c).

La problematica è stata oggetto di vari atti normativi, anche a livello comunitario, con i quali si è tentato di giungere ad un difficile contemperamento tra i contrapposti interessi sopra menzionati.

In tale ottica, di particolare rilievo risulta essere la Raccomandazione n. R. (97)5 del Consiglio d'Europa, relativa alla "Protezione dei dati sanitari", che dedica l'intero paragrafo 12 alla ricerca scientifica".

⁵ Articolo a cura dello Studio Legale e consulenza internazionale Bosin & Partners, reperibile sul sito www.brplaw.it

⁶ Raccomandazione n. R (97)5 art. 12, "i dati sanitari utilizzati a fini di ricerca scientifica dovranno essere anonimi. Le organizzazioni professionali e scientifiche, così come le autorità pubbliche dovranno promuovere lo sviluppo di tecniche e procedure che assicurino l'anonimato.

Ciò nonostante, se l'anonimato deve rendere impossibile un progetto di ricerca scientifica e se questo progetto deve essere effettuato per uno scopo legittimo, la ricerca potrà essere fatta con dati a carattere personale, a condizione che:

a) la persona interessata abbia dato il suo consenso informato per la o le finalità della ricerca;
b) quando la persona interessata è giuridicamente incapace e non in grado di autodeterminarsi, il suo rappresentante legale o una autorità, o persone o situazioni previste dalla legge, abbia dato il suo consenso nel quadro di un progetto di ricerca legato alla condizione sanitaria o una malattia della persona interessata;

In Italia, invece, la tematica è stata inizialmente disciplinata con il D.lgs 281/1999, avente ad oggetto il trattamento dei dati personali utilizzati per scopi storici, di ricerca scientifica e statistica, nel quale sono state individuate specifiche garanzie per la tutela dei diritti e delle libertà fondamentali, nonché con il D.lgs 282/1999, che ha tracciato le linee guida per tutelare la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario.

I due decreti delegati sopra citati sono oggi confluiti nel "Codice in materia di protezione dei dati personali", emanato con il D.lgs 196/03.

Nel recepire e coordinare gli esistenti atti normativi, nazionali e comunitari, il D.lgs 196/03 ha regolamentato specificatamente, nel titolo VII, il trattamento di dati personali per finalità di ricerca scientifica; in particolare, all'articolo 110, dedicato interamente alla ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, sono stati recepiti sia i principi enunciati nella raccomandazione n. R. (97)5, che quanto disposto dal D.lgs n. 282/1999.

La norma in esame, infatti, stabilisce che non occorre il consenso dell'interessato al trattamento dei suoi dati quando la ricerca è prevista da un'espressa disposizione di legge che preveda specificamente il trattamento, ovvero rientri in un programma di ricerca biomedica o sanitaria prevista ai sensi dell'art. 12 bis del d.lgs 502/92 e successive modifiche, per il quale sono decorsi 45 giorni dalla comunicazione del trattamento al Garante da parte del titolare, cioè da chi gestisce in modo autonomo la ricerca. Oltre a ciò, il consenso, non sarà necessario se a causa di particolari ragioni (per motivi etici, per motivi metodologici, ovvero per motivi di impossibilità organizzativa), non sarà possibile informare gli interessati e il programma di ricerca è oggetto di motivato parere favorevole del comitato a livello territoriale ed è autorizzato dal Garante.

c) la comunicazione di dati ai fini di un determinato progetto di ricerca scientifica per importanti ragioni di interesse pubblico sia stata autorizzata da uno o più organismi designati dal diritto interno, ma solamente se:

1. la persona interessata non si è espressamente opposta alla comunicazione, o
2. se si rivela irriducibile, malgrado sforzi ragionevoli, il prendere contatto con la persona interessata per raccogliere il suo consenso,

3. se gli interessati del progetto di ricerca giustificano questa autorizzazione, o
d) la ricerca scientifica sia prevista dalla legge e che essa costituisca una misura necessaria per ragioni di salute pubblica.

Inoltre, si rammenta, nella richiamata raccomandazione che i dati a carattere personale utilizzati a fini di ricerca scientifica non possono essere pubblicati sotto una forma che permetta di identificare le persone interessate, a meno che queste non abbiano dato il loro consenso in vista della pubblicazione e il diritto interno autorizzi questa pubblicazione.

Successivamente, con l'Autorizzazione n. 2/2004 del Garante per la privacy, pubblicata in data 14/08/2004, è stato consentito il trattamento di dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale da parte delle persone fisiche o giuridiche, enti o associazioni od altri organismi privati, per scopi di ricerca scientifica, finalizzata alla tutela della salute "allorché si debba intraprendere uno studio delle relazioni tra i fattori di rischio e la salute umana, o indagini su interventi sanitari di tipo diagnostico, terapeutico o preventivo, ovvero sull'utilizzazione di strutture socio-sanitarie, e la disponibilità di dati solo anonimi su campioni della popolazione non permetta alla ricerca di raggiungere i suoi scopi".

Tale autorizzazione, tuttavia, pone tre condizioni generali di liceità del trattamento:

1. deve essere richiesto il consenso degli interessati, a meno che si tratti di tutelare la salute o l'incolumità di un terzo o della collettività, oppure la ricerca sia stata prevista da un'espressa disposizione di legge;
2. il trattamento, una volta eseguita la raccolta dei dati, non deve permettere l'identificazione degli interessati, salvo che l'abbinamento al materiale di ricerca dei dati identificativi sia temporaneo ed essenziale per il risultato della ricerca e sia motivato per iscritto;
3. i risultati della ricerca devono essere diffusi in forma anonima.

L'attuale disciplina è stata poi completata dal "Codice di deontologia e buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici" entrato in vigore il 1° ottobre 2004, la cui osservanza costituisce, ai sensi e per l'effetto dell'art. 12 del D. Lgs. 196/03, "condizione essenziale per la liceità e la correttezza del trattamento dei dati personali effettuato da soggetti privati e pubblici".

Il Codice deontologico si applica ai trattamenti effettuati per scopi statistici e scientifici di cui sono titolari università, altri enti o istituti di ricerca e società scientifiche, nonché ricercatori che operano nell'ambito di detti enti, mentre non si applica ai trattamenti connessi con attività di tutela della salute svolte da esercenti professioni sanitarie od organismi sanitari.

Detto Codice, nel delineare le linee guida per un corretto trattamento dei dati personali a scopi statistici o scientifici, specifica che i dati non possono essere utilizzati per prendere decisioni o provvedimenti relativi agli interessati, né possono essere trattati per scopi di altra natura, sottolineando, che detta disciplina non si applica in caso di dati anonimi; in caso di trattamento di dati idonei a rivelare lo stato di salute, i soggetti coinvolti devono osservare le regole di riservatezza e di sicurezza cui sono tenuti gli

esercenti le professioni sanitarie o le regole di riservatezza e sicurezza comunque applicabili.

L'articolo 11 del Codice deontologico stabilisce che la ricerca medica, biomedica ed epidemiologica, deve essere effettuata sulla base di un progetto redatto conformemente agli standard metodologici del pertinente settore disciplinare.

L'informativa deve consentire agli interessati di distinguere le attività di ricerca da quelle di tutela alla salute; essa, inoltre, deve permettere all'interessato di manifestare il proprio consenso anche in ordine alla eventualità di poter conoscere o meno le scoperte inattese che possono emergere durante la ricerca. In caso di consenso, l'interessato dovrà essere informato ai sensi dell'art. 84 D.lgs 196/03, il quale individua le modalità ed i soggetti autorizzati a dare tali comunicazioni.

Nel caso in cui il consenso non può essere richiesto per le ragioni previste dal già sopracitato art. 110 D.lgs 196/03, tali eventi dovranno essere comunque comunicati all'interessato, qualora rivestano un'importanza per la tutela della salute dello stesso.

L'interessato esercitando i propri diritti ha facoltà di accedere agli archivi che lo riguardano per chiedere l'aggiornamento, la rettificazione o l'integrazione, sempre che tale operazione non risulti impossibile per la natura o lo stato del trattamento o comporti un impiego di mezzi manifestamente sproporzionato. Ovviamente, il Codice deontologico, per tutto ciò che dallo stesso non è disciplinato, rimanda alle disposizioni previste in via generale dalla vigente normativa in materia di dati personali, anche in relazione alla natura pubblica o privata del soggetto titolare del trattamento.

L'articolo 4 riguarda le sperimentazioni cliniche sui minori.

Il tema della sperimentazione clinica su minori è molto delicato: infatti, è nota da tempo la difficoltà di svolgere studi clinici in ambito pediatrico in conseguenza delle peculiarità di questa categoria di pazienti.

In primo luogo la sperimentazione in pediatria pone problemi di tipo etico che portano all'esclusione della popolazione infantile da studi di fase I, con il conseguente rallentamento di tutto lo sviluppo del farmaco.

Inoltre, la scarsa numerosità del campione da esaminare unitamente allo scarso interesse dimostrato dalle industrie farmaceutiche (a causa dell'assenza sul mercato di un riscontro economico soddisfacente) fanno sì che, nella conduzione di trials clinici insorgano serie difficoltà anche dal punto di vista metodologico.

Per tutte queste considerazioni già gli Esperti Europei della Round Table presso l'EMEA (18 dicembre 1997) avevano elaborato la seguente conclusione: *"la prescrizione di prodotti off-label nel bambino pone problemi etici di gran lunga superiori a quelli che si determinano nella conduzione corretta di uno studio controllato"*.

Questa nuova visione del problema ha finalmente trovato un opportuno spazio regolatorio nella Dir. CE/2001/20 concernente l'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano.

La Direttiva specifica infatti che: "nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento" ... "sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo" ... "I medicinali destinati ai bambini devono essere scientificamente testati" (considerando 3) e dedica alla "Sperimentazione clinica sui minori" l'intero Art. 4.

Tale articolo, oltre a richiamare i principi di Buona Pratica Clinica e il rispetto delle Linee-guida per al conduzione di studi clinici in Pediatria è volto ad assicurare la più alta protezione possibile per questa popolazione con previsioni aggiuntive rispetto a quelle tutele generali che si applicano in genere ai soggetti delle sperimentazioni.

A livello nazionale, il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001. Il Decreto del 10 maggio "Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta", entrato in vigore il 1 dicembre 2001, apre al pediatra di base la possibilità di condurre sperimentazioni cliniche. Il Decreto va incontro alla necessità di condurre la sperimentazione sul territorio avvalendosi dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS) e contemporaneamente assicura l'elevata qualità degli studi e garantisce al massimo i soggetti coinvolti prevedendo che i MMG e i PLS siano iscritti in un apposito registro, istituito e aggiornato ogni 6 mesi da ciascuna azienda sanitaria locale.

Il D.M. 10 maggio 2001 ha introdotto un'importante innovazione nel settore in quanto riconosce le attività di sperimentazione clinica in Pediatria generale e del territorio come componente integrante e qualificante dell'attività assistenziale consentendone lo svolgimento sulla base di apposite linee guida regionali. Tale riconoscimento è avvenuto contestualmente a quello che si riferisce alla Medicina Generale e nel D.M. non è fatto alcun riferimento alla specificità pediatrica che, come abbiamo

sottolineato, richiede invece un ben differenziato approccio scientifico e metodologico nella organizzazione e nella conduzione degli studi.

Pertanto se da un lato il decreto si pone come uno strumento idoneo ad incrementare il numero delle sperimentazioni cliniche pediatriche, dall'altro esso richiede la messa a punto di un sistema di garanzie tali da assicurare che la sperimentazione venga condotta coi i più elevati standards operativi e nel rispetto della profonda diversità pediatrica.

In particolare, le principali specificità in pediatria riguardano i seguenti aspetti:

1 - Studi di Farmacocinetica-Farmacodinamica-Distribuzione

Nel bambino sono condotti in pazienti e non in volontari; spesso è sufficiente uno studio di dose singola.

Possono essere utilizzati in molti casi i dati di farmaco-distribuzione, assorbimento, eliminazione dell'adulto che forniscono quindi una sorta di valutazione preclinica per la pediatria;

studi specifici per le diverse età pediatriche sono comunque necessari per definire i dosaggi;

metodologie appropriate vengono utilizzate per ridurre il numero e la quantità dei campioni biologici utilizzati.

2 - Studi di efficacia

Studi ad hoc sono richiesti ogni volta che la malattia ha storia naturale diversa nell'adulto e nelle diverse età pediatriche; gli studi di efficacia pediatrici richiedono la scelta di specifici end-points e strumenti di valutazione adatti all'età considerata (dolore, sensorio, ecc).

3 - Studi di sicurezza

La tossicità assume importanza specifica per i processi di accrescimento in corso, ecc.

Alcuni eventi avversi sono specifici per il bambino e mai segnalati nell'adulto; è pertanto necessario disporre di adeguati sistemi di raccolta e valutazione degli stessi;

alcuni eventi possono manifestarsi solo a distanza e rimanere ignorati se non si approntano studi long-term (con particolare riferimento a sviluppo scheletrico, intellettuale, sessuale, riproduttivo, ecc).

Il D. Lgs 211/03, art. 4, stabilisce, pertanto, che tali sperimentazioni possano essere intraprese soltanto ove sussistano determinate condizioni,

in primo luogo se sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale.

Il suddetto articolo inoltre ribadisce un concetto elaborato a livello europeo e recepito anche nel codice deontologico medico⁷: la sperimentazione su minori deve riguardare direttamente "uno stato clinico di cui soffre il minore....".

L'articolo 5 dispone in materia di sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare invalidamente il proprio consenso informato.

Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso.

Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato, prima che insorgesse l'incapacità, è possibile solo a condizione che ricorrano i requisiti di cui all'art. 5.

⁷ Articolo 46

– Ricerca biomedica e sperimentazione sull'Uomo

La ricerca biomedica e la sperimentazione sull'Uomo devono ispirarsi all'inderogabile principio dell'inviolabilità, dell'integrità psicofisica e della vita della persona. Esse sono subordinate al consenso del soggetto in esperimento, che deve essere espressa per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa specifica informazione sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione. Nel caso di soggetti minori o incapaci è ammessa solo la sperimentazione per finalità preventive e terapeutiche a favore degli stessi, il consenso deve essere espresso dai legali rappresentanti. Ove non esistano finalità terapeutiche è vietata la sperimentazione clinica su minori, su infermi di mente o su oggetti che versino in condizioni di soggezione o di dietro compenso di qualsiasi natura. La sperimentazione deve essere programmata e attuata secondo idonei protetti nel quadro della normativa vigente e dopo aver ricevuto il preventivo assenso da parte di un comitato etico indipendente.

3. Comitato etico

Art. 6. Comitato etico

1. Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:
 - a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;
 - b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfatti quanto previsto dall'articolo 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;
 - c) il protocollo;
 - d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
 - e) il dossier per lo sperimentatore;
 - f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;
 - g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'articolo 3;
 - h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
 - i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

l) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi a favore degli sperimentatori e l'eventuale indennità dei soggetti inclusi nella sperimentazione e gli elementi rilevanti del contratto tra il promotore della sperimentazione e il centro sperimentale;

m) le modalità di arruolamento dei soggetti e le procedure informative per diffondere la conoscenza della sperimentazione nel rispetto di quanto previsto al riguardo dalle norme di buona pratica clinica e nel rispetto delle disposizioni normative vigenti.

3. Il comitato etico nel caso di sperimentazioni monocentriche, entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunica al promotore stesso, al Ministero della salute e all'autorità competente, il proprio parere motivato. Nel caso di sperimentazioni multicentriche si applica quanto disposto dall'articolo 7.

4. Il comitato etico, durante il periodo di esame della domanda di cui al comma 3, può una sola volta chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore della sperimentazione; in questo caso il termine previsto al comma 3 è sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.

5. Non è ammessa alcuna proroga al termine di cui al comma 3, fatte salve le sperimentazioni che utilizzano prodotti per la terapia genica e la terapia cellulare somatica, nonché tutti i medicinali che contengono organismi geneticamente modificati, per le quali è ammessa una proroga di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine è prorogato di altri novanta giorni in attesa dell'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

6. Il contratto di cui al comma 2, lettera l), deve essere stipulato tra il responsabile legale del centro sperimentale o persona da lui delegata e il promotore della sperimentazione, entro i tempi previsti dall'articolo 9 per l'esame delle domande da parte dell'autorità competente, fermo restando che l'entrata in vigore di detto contratto è subordinata al parere favorevole di cui al comma 1, e all'espletamento delle procedure di cui all'articolo 9.

7. Fermo restando quanto previsto dall'articolo 12-bis, comma 9, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, con decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sono aggiornati, ad invarianza di spesa, i requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Art. 7

Parere unico

1. Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri Paesi, il parere motivato sulla sperimentazione stessa è espresso dal comitato etico della struttura italiana alla quale affrisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia, entro trenta giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda di cui all'articolo 8, presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta; la sperimentazione non può avere inizio in nessun sito prima dell'espressione di detto parere.

2. I comitati etici interessati dalla sperimentazione possono comunicare al comitato etico di cui al comma 1, eventuali osservazioni. Il comitato etico di cui al comma 1, entro trenta giorni dal ricevimento della domanda, presentata nella forma prescritta, di cui all'articolo 8, comunica al promotore della sperimentazione, agli altri comitati etici interessati dalla sperimentazione e al Ministero della salute il proprio parere.

3. Il parere favorevole può essere solo accettato ovvero rifiutato nel suo complesso dai comitati etici degli altri centri italiani partecipanti alla sperimentazione stessa; i comitati etici di tutti i centri in cui è effettuata la sperimentazione possono modificare la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro, e subordinare all'accettazione di tali modifiche la partecipazione alla sperimentazione. I comitati etici dei centri partecipanti hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo. L'accettazione o il rifiuto del parere del comitato di cui al comma 1, adeguatamente motivati, debbono essere comunicati dai comitati dei centri collaboratori al promotore della sperimentazione, agli altri comitati dei centri partecipanti e all'Autorità

competenti entro un massimo di 30 giorni a decorrere da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.

4. Nei casi di sperimentazioni cliniche multicentriche le proroghe di cui all'articolo 6, comma 5, sono previste solo per il comitato etico di cui al comma 1.

Art. 8

Modalità di presentazione della domanda per il parere del comitato etico.

1. Tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, il Ministro della salute stabilisce, con proprio decreto, il modello e la documentazione necessaria per inoltrare la domanda di parere al comitato etico, di cui agli articoli 6 e 7 da parte del promotore della sperimentazione, indicando in particolare le informazioni per i soggetti inclusi nella sperimentazione e le garanzie appropriate per la tutela dei dati personali.

2. In caso di sperimentazioni cliniche multicentriche, la domanda di cui al comma 1 è presentata contemporaneamente dal promotore della sperimentazione, anche ai comitati etici degli altri centri partecipanti alla sperimentazione stessa.

Art. 9.

Inizio di una sperimentazione clinica

1. Il promotore della sperimentazione inizia la sperimentazione clinica dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico competente e qualora le autorità competenti non gli abbiano comunicato obiezioni motivate. Nel caso in cui le obiezioni motivate siano espresse da autorità locali, l'impossibilità di avviare la sperimentazione è riferita alla singola struttura sanitaria interessata; nel caso in cui l'autorità competente sia quella di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numeri 2) e 3), la sperimentazione non può essere condotta in alcun centro. Le procedure relative all'emanazione di tali decisioni possono svolgersi in parallelo o meno, secondo le preferenze del promotore della sperimentazione.

2. Prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione è tenuto a presentare la domanda di autorizzazione nella

forma prescritta, individuata nella lettera a) del comma 11, all'autorità competente.

3. Se l'autorità competente comunica al promotore della sperimentazione di avere obiezioni motivate, il promotore della sperimentazione ha una sola volta la possibilità di modificare il contenuto della domanda di cui al comma 2, onde tenere in debita considerazione le obiezioni sollevate dall'autorità competente. Il termine di cui al comma 4 si interrompe nelle more del ricevimento delle modifiche richieste. Qualora il promotore della sperimentazione non modifichi la domanda come indicato, entro trenta giorni o entro i termini di cui al comma 5 dell'articolo 5 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, questa è da considerarsi respinta e la sperimentazione non può avere inizio.

4. Lesame, da parte dell'autorità competente, di una domanda di autorizzazione nella forma prescritta di cui al comma 2, deve concludersi entro i sessanta giorni. Vengono fatte salve le fattispecie di cui agli articoli 5 e 9 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439, limitatamente ai casi in cui l'autorità competente è quella prevista dall'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 3). L'autorità competente può tuttavia comunicare al promotore della sperimentazione prima della scadenza di detti termini di non avere obiezioni. Non è ammessa proroga del termine di cui sopra, fatte salve le sperimentazioni che utilizzino i medicinali elencati al comma 6, per i quali è ammessa una proroga massima di trenta giorni. Per tali prodotti, il termine di novanta giorni è prorogato di altri novanta giorni ove sia necessario acquisire le valutazioni tecniche degli organismi previsti dalle norme vigenti. Per la terapia cellulare xenogenica non esiste alcun limite di tempo per il periodo di valutazione della domanda.

5. Ferme restando le disposizioni di cui al comma 6, il promotore della sperimentazione deve ottenere l'autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche sui medicinali che non hanno un'autorizzazione di immissione in commercio, ai sensi del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni, e a tale fine indicati in uno specifico elenco adottato con decreto del Ministro della salute. Detto elenco potrà contenere solo i medicinali di cui alla parte A dell'allegato del regolamento (CEE) n. 2309/93, nonché altri medicinali con caratteristiche particolari, quali prodotti medicinali il cui ingrediente o ingredienti attivi siano un prodotto biologico di

origine umana o animale o contengano componenti biologici di origine umana o animale o la cui produzione richieda tali componenti.

6. Il promotore della sperimentazione deve, altresì, ottenere una autorizzazione scritta prima dell'inizio delle sperimentazioni cliniche che comportino il ricorso a medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica, compresa la terapia cellulare xenogenica, nonché a tutti i medicinali contenenti organismi geneticamente modificati. Non possono essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che portino a modifiche del patrimonio genetico germinale del soggetto.

7. L'autorizzazione di cui al comma 6 è rilasciata fatta salva l'eventuale applicazione del decreto legislativo 12 aprile 2001, n. 206, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, e del decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 92, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

8. Nei casi in cui l'autorità competente a rilasciare l'autorizzazione della sperimentazione di cui al presente articolo sia il Ministero della salute, detta autorizzazione viene rilasciata dalla Direzione generale della valutazione dei medicinali e della farmacovigilanza.

9. Nei casi di cui al comma 8, il richiedente l'autorizzazione versa una tariffa da stabilirsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con decreto del Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le relative entrate saranno utilizzate dal Ministero della salute, ai fini dell'attività di controllo sulla sperimentazione clinica dei medicinali.

10. Le entrate derivanti dalle tariffe di cui al comma 9 sono versate all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnate ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

11. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale le indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, sono stabiliti:

- a) il modello e il contenuto della domanda di cui al comma 2, nonché la documentazione da presentare a sostegno della domanda circa la qualità e la fabbricazione del medicinale in fase di sperimentazione, la prove tossicologiche e farmacologiche, il protocollo e le informazioni di carattere clinico sul medicinale stesso, incluso il dossier per lo sperimentatore, fatte salve ulteriori integrazioni definite ai sensi del comma 2 dell'articolo 4 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 439;
- b) il modello e il contenuto della proposta di emendamenti di cui all'articolo 11, comma 1, lettera a), relativa alle modifiche sostanziali apportate al protocollo;
- c) la dichiarazione di conclusione o di cessazione della sperimentazione.

12. Le sperimentazioni cliniche sono condotte nelle strutture già individuate con gli appositi decreti del Ministro della salute.

Art. 10.

Conduzione di una sperimentazione clinica

1. La conduzione di una sperimentazione clinica può essere modificata con le seguenti modalità:

- a) anche a sperimentazione iniziata, o solo corredata di parere favorevole del comitato etico, il promotore della sperimentazione può apportare emendamenti al protocollo. Il promotore della sperimentazione comunica alle autorità competenti e al comitato o ai comitati etici competenti i motivi e il contenuto degli emendamenti, seguendo le procedure di cui agli articoli 6, 7 e 9 ove gli stessi siano sostanziali tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio. Seguono la procedura della semplice notifica ai comitati etici gli emendamenti che non rientrano nella fattispecie di cui sopra; con decreto del Ministro della salute sono definite specifiche al riguardo. In base agli elementi di cui all'articolo 6, comma 2, nei casi di sperimentazioni monocentriche il comitato etico emette un parere entro trentacinque giorni a decorrere dalla data di ricevimento della proposta di modifica nella forma prescritta. Nei casi di sperimentazioni multicentriche il comitato etico di cui al comma 1 dell'articolo 7 emette detto parere entro venti giorni e i comitati di cui al comma 3 del medesimo articolo

7 possono solo accettarlo ovvero rifiutarlo nel suo complesso entro i successivi quindici giorni. In caso di parere negativo da parte del comitato etico sulle proposte di modifica al protocollo, il promotore della sperimentazione non può procedere alla sperimentazione sulla base della modifica di detto protocollo. Se il comitato etico si esprime favorevolmente sulla proposta di modifica e le autorità competenti non hanno sollevato obiezioni motivate verso emendamenti sostanziali, il promotore della sperimentazione può svolgere la sperimentazione in base al protocollo modificato. In caso contrario, il promotore della sperimentazione tiene conto delle obiezioni sollevate e adatta di conseguenza le modifiche del protocollo, oppure ritira la sua proposta di emendamento. Nei casi in cui l'emendamento sia presentato prima del rilascio del parere favorevole del comitato etico, tranne nei casi di presentazione contestuale al protocollo, il termine di cui all'articolo 6, commi 3 e 6, e all'articolo 9, comma 4, sono prorogati di trentacinque giorni, onde consentire la valutazione dell'emendamento stesso; qualora trattasi di sperimentazione multicentrica il termine di cui all'articolo 7, comma 2, è prorogato di venti giorni e quello di cui all'articolo 7, comma 3, è prorogato di quindici giorni; b) fatta salva la lettera a) e secondo le circostanze, in particolare in caso di manifestazione di fatti nuovi relativi allo svolgimento della sperimentazione o dello sviluppo del medicinale in fase di sperimentazione, allorché questi fatti nuovi siano tali da compromettere la sicurezza dei soggetti della sperimentazione, il promotore della sperimentazione e lo sperimentatore adottano le opportune misure urgenti di sicurezza per proteggere i soggetti della sperimentazione da un pericolo immediato. Il promotore della sperimentazione informa immediatamente le autorità competenti e i comitati etici di tali fatti nuovi e delle misure adottate.

2. Entro novanta giorni dal termine della sperimentazione clinica il promotore della sperimentazione comunica al Ministero della salute, alle altre autorità competenti, nonché ai comitati etici interessati, la conclusione della sperimentazione con le modalità definite con decreto del Ministro della salute tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. In caso di conclusione anticipata o di interruzione dello studio, tale termine è ridotto a quindici giorni e il promotore della sperimentazione è tenuto a comunicarne chiaramente i motivi.

3. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti gli elementi inerenti i risultati delle sperimentazioni cliniche, incluse quelle

anticipatamente concluse, da comunicare all'Osservatorio di cui all'articolo 11, ai fini della messa a disposizione della comunità scientifica, fatti salvi i diritti di brevettabilità ed integrità intellettuale.

L'articolo 6 disciplina i criteri secondo cui devono funzionare i comitati etici.

L'articolo 7 stabilisce che, nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri paesi, il parere motivato sulla sperimentazione stessa è espresso dal comitato etico della struttura italiana alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia.

L'articolo 8 reca le modalità di presentazione delle domande da parte dei promotori di una sperimentazione clinica per ricevere il parere del comitato etico.

L'articolo 9, che consta di numerosi commi, fissa le modalità per l'avvio di una sperimentazione clinica, definendo le responsabilità dell'Autorità garante della sperimentazione.

Importante sottolineare come il D Lgs 211/03 abbia previsto una forma di silenzio assenso per quanto riguarda l'autorizzazione delle autorità competenti.

Non essendo stato specificatamente previsto dal decreto un termine entro cui tale silenzio-assenso può dirsi formato, si ritiene necessario il riferimento alla normativa generale disciplinante il silenzio-assenso e cioè L. 241/90, art. 20.

L'inerzia della P.A. (Pubblica Amministrazione) rappresenta in linea di principio un illecito: esistono però ipotesi in cui l'ordinamento attribuisce al silenzio della P.A. un valore legale tipico, al fine di soddisfare esigenze di celerità, efficienza ed efficacia dell'azione della P.A.; tali ipotesi di silenzio-significativo possono interessare sia i rapporti tra cittadini e P.A. (è il caso del silenzio-accoglimento e del silenzio-rigetto) sia i rapporti interorganici nello svolgimento del procedimento amministrativo (ne sono esempi il silenzio-facoltativo, il silenzio-devolutivo, il silenzio-approvazione). Le ipotesi di silenzio significativo attinenti ai rapporti tra P.A. e cittadini ricorrono quando la richiesta di un provvedimento autorizzatorio si intende accolta qualora entro un dato termine la P.A. non comunichi all'interessato il provvedimento di diniego (ed in questo caso si parla di silenzio-assenso come nel D. Lgs 211/90) o, nel caso contrario, la

richiesta di un provvedimento autorizzatorio si intende respinta qualora entro un dato termine la P.A. non comunichi all'interessato il provvedimento di accoglimento (ed in questo caso si parla di silenzio-rigetto); al fine di semplificare l'azione amministrativa l'art. 20 l. 241/90 ha generalizzato la figura del silenzio-assenso disponendo l'individuazione, ad opera di apposito regolamento, dei casi in cui la domanda di rilascio di un provvedimento autorizzatorio vada considerata accolta in mancanza di un esplicito provvedimento di rigetto alla scadenza del termine, fissato per categoria di atti in relazione alla complessità del rispettivo procedimento.

Nei casi di silenzio significativo relativo al rapporto tra P.A. e cittadini la decorrenza del termine comporta la consumazione del potere di decidere sull'istanza in capo alla P.A.; una decisione esplicita tardiva, quindi, deve considerarsi del tutto inammissibile e può essere impugnata perché illegittima; nulla vieta, però alla P.A. di esercitare i propri poteri di autotutela per rimuovere il provvedimento tacito, purché ricorrano ragioni di pubblico interesse a sostegno della caducazione dell'atto. Più complessa, invece, è la questione del provvedimento sopravvenuto dopo l'impugnativa del silenzio determinatosi per la mancata decisione di un ricorso gerarchico: la giurisprudenza più risalente riteneva che la scadenza del termine di novanta giorni andasse considerata come una vera e propria decisione di rigetto; la giurisprudenza più recente, invece, ritiene che il decorso del termine di legge non comporti la consumazione del potere di decidere il ricorso da parte della P.A.: la decorrenza del termine, infatti, è solo un presupposto processuale per la proposizione di un ricorso straordinario al P.d.R. o di un ricorso giurisdizionale, che hanno ad oggetto il provvedimento di base impugnato e non la decisione del ricorso gerarchico; il provvedimento sopravvenuto va considerato perciò valido: decorso il termine dei novanta giorni senza che la P.A. si sia pronunciata sul ricorso gerarchico, il privato può o attendere il provvedimento di decisione tardivo o agire in giudizio contro il silenzio della P.A. secondo le norme della 205/00.

Rimane al privato l'ulteriore possibilità di esperire il ricorso straordinario al P.d.R. o il ricorso giurisdizionale avverso il provvedimento di base: in questo caso il privato non avrà l'onere di impugnare autonomamente il provvedimento tardivo di rigetto del ricorso gerarchico poiché esso è atto confermativo del provvedimento originariamente impugnato e non della decisione tacita; il provvedimento tardivo di accoglimento, invece, determina la cessazione della materia del

contendere, e la possibilità per gli eventuali controinteressati di proporre il ricorso giurisdizionale o straordinario nei termini di decadenza avverso la decisione sul ricorso gerarchico.

L'articolo 10 disciplina le modalità della conduzione di una sperimentazione clinica ed i processi di modifica che possono intervenire in corso d'opera, nonché i soggetti responsabili di tali processi.

Il decreto legislativo n. 211 del 2003 (che recepisce la direttiva europea 2001/20/CE) riafferma il ruolo centrale del Comitato Etico, affidandogli un compito delicato e cruciale.

Tale organismo, infatti, deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato, tenendo in particolare considerazione, tra le altre cose, la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio, il protocollo, l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori, l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato.

Il comitato etico in materia di sperimentazione clinica sta assumendo ruoli sempre crescenti, che ne mutano la natura giuridica, spostando questo organismo da semplice organismo amministrativo di tipo consultivo, nel novero delle *vere e proprie autorità amministrative, connotate da una certa indipendenza*, istituite a livello locale, chiamate a formulare pareri vincolanti in materia di avvio delle sperimentazioni e delle ricerche.

L'oggetto della valutazione del comitato etico è attualmente disciplinato dall'art. 6 comma 2 del d.lgs. n. 211 del 2003 e coinvolge anche il c.d. razionale della sperimentazione ossia le informazioni di base dello studio clinico di cui il comitato etico deve valutare pertinenza e rilevanza, ossia plausibilità complessiva dell'ipotesi di partenza, dell'obiettivo perseguito e dell'impianto generale della ricerca.

Il comitato etico valuta anche le credenziali professionali del ricercatore /sperimentatore, e l'adeguatezza dei meccanismi di tutela e protezione della persona umana coinvolta nella ricerca.

L'an della sperimentazione clinica è affidato a quest'organismo che può con il suo parere sfavorevole determinare il mancato avvio di una ricerca; in ogni caso la ricerca non può essere iniziata se non sia decorso, dopo il parere favorevole del comitato etico, un termine di sessanta giorni, lasciato all'autorità amministrativa competente per comunicare obiezioni motivate.

L'inizio della ricerca scientifica che implichi sperimentazione clinica sull'uomo è legato all'adozione di un atto amministrativo discrezionale che deve riportarsi al novero degli atti di autorizzazione, concedibile con il meccanismo del silenzio-assenso.

Spetta ad un decreto del Ministro della Salute individuare le strutture equiparate a quelle pubbliche ove si svolga la sperimentazione clinica, che è, invece, sempre permessa nelle strutture sanitarie pubbliche, su autorizzazione del direttore generale della struttura o del legale rappresentante ove diverso dal direttore generale.

Il comitato etico opera quindi nell'ambito di un preciso procedimento amministrativo, che inizia con la domanda di parere al comitato e si conclude con l'assenso o le obiezioni motivate della struttura sanitaria.

Nell'ambito di tale procedimento amministrativo assume concretezza la *garanzia della tutela dei diritti della persona vulnerabile, del malato, del morente, la speranza di vita, il diritto alla vita*, garantito dalla capacità degli operatori di vivere la ricerca secondo le movenze che il diritto e l'etica le hanno assegnato a tutela dell'uomo.

L'amministrazione quindi media fra esigenze pubbliche della ricerca e diritti del singolo, e muove la propria azione non nelle tradizionali modalità giuridico-formali, ma recependo le istanze dei comitati etici, che individuano la regola di condotta alla quale sono tenuti i soggetti coinvolti nella sperimentazione sull'uomo, non sulla base dello "stretto" diritto ma in ragione di valutazioni più ampie, bioetiche, che trovano fondamento nelle diverse visioni che la coscienza contemporanea si va formando sull'incidenza del progresso scientifico sulla qualità e la stessa possibilità della vita.

Analizziamo, dunque, quale è stato l'iter normativo che ha portato all'attuale configurazione dei comitati etici.

L'insorgenza di un rischio potenziale di conflitti tra interessi del malato ed interessi scientifici dello sperimentatore stesso ha richiesto la necessità di valutare e controllare le sperimentazioni cliniche.

Tali comitati, strutturati come organismi totalmente indipendenti dalla struttura sanitaria in cui sono chiamati ad operare sono composti da soggetti medici e non medici (teologi, filosofi, giuristi, cittadini comuni) cui viene espressamente devoluta la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico.

Ulteriore compito loro attribuito dalla norma è quello di approvare, previa eventuale loro revisione, i protocolli di studio, la idoneità degli sperimentatori, delle strutture, dei metodi e del materiale da impiegare per ottenere e documentare l'indispensabile consenso informato dei partecipanti allo studio clinico.

Principio ispiratore cui detti comitati sempre debbono attenersi nell'operare i loro controlli e nell'esprimere le dovute valutazioni è quello dettato dallo standard internazionale di etica e qualità scientifica della Buona Pratica Clinica (G.C.P.) appositamente predisposto (ed espressamente catalogato nel decreto appena richiamato) al fine di garantire che i dati e i risultati riportati nella sperimentazione siano attendibili ed accurati, il tutto nella salvaguardia dei diritti, dell'integrità e della riservatezza di tutti soggetti che volontariamente si sono sottoposti alla sperimentazione.

Pertanto oggi nessuna sperimentazione clinica dei medicinali può essere condotta senza l'approvazione del competente comitato etico che deve pertanto sempre essere presente in tutte quelle strutture sanitarie che intendono eseguire sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Nel passato i Comitati Etici avevano funzioni consultive e promozionali, e dal maggio 1998 funzioni decisionali nei confronti delle varie sperimentazioni.

Nessuna può essere avviata senza aver acquisito il parere favorevole espresso dal Comitato stesso.

Tutto ciò è contenuto nel Decreto Ministeriale 18 marzo 1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici" (Gazzetta Ufficiale della Repubblica 28 maggio 1998).

Il Comitato Etico deve valutare il razionale scientifico dello studio e l'adeguatezza del protocollo a raggiungere l'obiettivo proposto, tutelando i diritti, la sicurezza ed il benessere dei soggetti coinvolti nella sperimentazione clinica. La valutazione degli studi avviene mediante l'attenta osservazione della documentazione fornita.

Il Comitato Etico (o di Bioetica) è un organo indipendente, senza scopi di lucro, che per le sue decisioni ed attività fa riferimento alla dichiarazione di Helsinki del 1964, alle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) nella versione più recente, alle leggi nazionali ed internazionali e, per quanto applicabili, alle leggi regionali ed alle raccomandazioni del Comitato nazionale di bioetica.

Secondo la nomenclatura statunitense, il Comitato Etico viene indicato come *Independent Ethics Committee (IEC)* o *Commissione di Revisione dell'Istituzione (Institutional Review Board, IRB)*.

Il termine "indipendente" sottolinea che tale organo deve essere indipendente totalmente, per collocazioni ed interessi, da chi esegue la sperimentazione.

Il nucleo operativo di un Comitato Etico dovrebbe preferibilmente comprendere: due clinici; un biostatistico; un farmacologo; un farmacista; il direttore sanitario; un esperto in materia giuridica.

Il Comitato Etico valuta tutti gli aspetti etici con particolare riferimento al consenso informato, all'eventuale uso di placebo, alla tutela e riservatezza dei dati ed all'esistenza di coperture assicurative, nonché i rapporti che lo Sperimentatore invia annualmente sullo stato di avanzamento della sperimentazione (al riguardo, nei casi di sperimentazione con medicinali si fa riferimento a quanto previsto dal paragrafo 4.10 delle ICH-GCP allegato al D.M. 15 luglio 1997); gli eventi avversi, la possibilità di rivedere, sulla base degli eventi avversi, il giudizio sulla sperimentazione precedentemente espresso.

Inoltre, in qualità di organo consultivo, esprime il proprio parere scientifico e bioetico su problematiche inerenti l'esecuzione a scopo sperimentale di manovre strumentali, attività chirurgiche, mediche e dietetiche anche mediante l'utilizzo di nuove apparecchiature scientifiche o metodologie chirurgiche e l'esposizione a scopo sperimentale ad agenti chimici e fisici.

Il Comitato Etico esprime i propri pareri etico-scientifici ai sensi e per i casi previsti dal D.M. 18 marzo 1998 sulla base della documentazione presentata nei tempi, modi e consistenza indicati dalle Circolari n. 8 del 10 luglio 1997 e n. 6 dell'8 aprile 1999 e successivi aggiornamenti, per le sperimentazioni con medicinali ed in particolare sui protocolli presentati dai richiedenti secondo le indicazioni di G.C.P. e la normativa in materia. Il C.E. verifica l'impostazione scientifica della sperimentazione secondo le linee guida europee vigenti in materia e successivi aggiornamenti.

Non si registrano poderose variazioni rispetto alla normativa precedente a seguito dell'entrata in vigore del Decreto Legislativo n.211/2003.

In base alla normativa vigente del Decreto Legislativo n.211/2003, in caso di sperimentazioni multicentriche, il Comitato Etico del Centro Coordinatore deve emettere il proprio parere motivato entro 30 giorni dalla

data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunicandolo al promotore stesso, al Ministero della Salute e all'autorità competente.

Il termine è previsto entro 60 giorni nel caso di sperimentazioni monocentriche.

È ammessa una proroga in caso di sperimentazioni con farmaci per la terapia genica, la terapia cellulare somatica, nonché farmaci contenenti organismi geneticamente modificati.

Il Comitato Etico, durante il periodo in esame della domanda, può una sola volta chiedere informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore.

In tal caso il termine previsto è sospeso fino all'acquisizione di suddette informazioni.

Pertanto, è il Comitato etico dello sperimentatore coordinatore per l'Italia che esprime il parere motivato sulla sperimentazione, mentre gli altri Comitati Etici coinvolti possono comunicare al Comitato Etico del Centro Coordinatore solo eventuali osservazioni.

Comitati Etici coinvolti possono accettare o rifiutare il Parere Unico emesso dal Comitato Etico del Centro Coordinatore entro un massimo di 30 giorni dal ricevimento di suddetto parere, comunicandone le motivazioni al promotore della sperimentazione, agli altri comitati etici e all'autorità competente.

Art 7. N. 2: In questo punto viene evidenziata la possibilità che i CE dei centri collaboratori possano inviare delle osservazioni al CE del centro coordinatore.

Se quanto riportato è stato ben compreso, sembrerebbe che presentare la documentazione contemporaneamente a CE coordinatore e CE collaboratori possa essere una procedura svantaggiosa. Infatti solo in questo caso i CE collaboratori potrebbero esprimere eventuali osservazioni di cui il CE coordinatore potrebbe tenere conto.

Se invece la procedura non si svolge contemporaneamente, ma il CE coordinatore esprime parere positivo e solo successivamente viene chiesto il parere dei CE collaboratori, in questo caso essi potrebbero solo accettare o rifiutare il parere in toto.

Art. 7 comma 3, prevede che i Comitati Etici dei centri partecipanti hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo. L'accettazione o il rifiuto debbono essere comunicati dai Comitati Etici dei centri collaboratori al promotore della Sperimentazione, agli altri Comitati

Etici dei centri partecipanti e alle Autorità competenti entro 30 giorni a decorrere da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.

Il Ministero della Salute deve fare chiarezza se tale comunicazione verrà effettuata unicamente tramite l'Osservatorio.

In caso contrario, il Ministero Salute dovrà specificare come andrà veicolata tale informazione.

Con il D. Lgs 211, inoltre, stabilisce che il Comitato Etico ha anche il preciso compito di verificare che lo sponsor della sperimentazione assicurati (mediante idonea copertura assicurativa o finanziaria) gli sperimentatori e le strutture ove essi operano contro eventuali richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione.

Obbligo che per la norma (art. 6, lett h e i) non viene limitato ai soli eventi dannosi che derivino ai soggetti sottoposti a sperimentazione senza che però in alcun modo siano imputabili ad imperizia, imprudenza e/o, negligenza del personale sanitario e non, che effettua la sperimentazione clinica.

Questo significa che la copertura da parte dello sponsor è richiesta sia per quegli eventi dannosi riconducibili al caso fortuito, non imputabili in alcun modo ad un comportamento professionalmente colposo dello sperimentatore.

In considerazione di quanto sopra rilevato, si può concludere pertanto che l'obbligatorietà di assicurazione vale a coprire, in base ai principi del nostro ordinamento, può definirsi di tipo "oggettivo", in quanto la responsabilità dello sperimentatore, struttura e sponsor, discende da un evento che è legato alla attività sperimentale da un semplice rapporto di causalità, indipendentemente pertanto da un qualsiasi nesso psicologico che possa, in qualche modo, legare l'evento dannoso all'operatore.

La copertura assicurativa, sempre come richiesto dalla vigente normativa dovrà essere estesa a tutti quei possibili costi che il soggetto dovrà sopportare a seguito dei danni, o complicità nel suo stato di salute, derivati dalla sperimentazione e che dovrà sostenere, affinché possa sottoporsi a nuovo o ulteriore trattamento medico per eliminarne o lenirne le conseguenze dannose. Nell'ipotesi in esame ricorre specificatamente l'art. 2050 del c.c. in tema di responsabilità per l'esercizio di attività pericolose dove è stabilito che *"chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di un'attività pericolosa, per sua natura o per la natura dei mezzi adoperati, è tenuto al risarcimento, se non prova di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno"*.

Si tratta di un regime speciale di responsabilità, in quanto viene applicata con riguardo a quelle attività che sono destinate a generare danni con un grado di probabilità particolarmente alto, ma che possono essere considerate lecite in virtù della loro utilità sociale. Mentre la dottrina appare schierata nel considerare detta forma di responsabilità di natura oggettiva, la giurisprudenza non sembra ancora intenzionata ad allontanarsi da una lettura mirante a riconoscere la natura soggettiva della responsabilità in questione e continua pertanto a prevedere una presunzione di colpa in capo all'esercente dell'attività pericolosa.

La particolare natura della responsabilità in esame stabilisce che, una volta che il danneggiato abbia provato l'esistenza del nesso causale tra l'esercizio dell'attività pericolosa e l'evento pregiudizievole, l'esercente, per potersi liberare dalla responsabilità, deve dimostrare di aver adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno. La dottrina ha rilevato come l'onere probatorio risulti definito dalla giurisprudenza in termini assai rigorosi, tanto da poter concludere che esso finisce per coincidere spesso con il "fortuito": si deve, infatti, dimostrare che il pregiudizio risulti estraneo alla sfera di controllo dell'esercente; il che accade quando il danno deriva da una causa esterna a lui non imputabile. Tale causa esterna, che può essere integrata dal fatto del terzo o del danneggiato, produrrà effetti liberatori in quanto la sua incidenza e rilevanza sia tale da escludere, in modo certo, il nesso tra attività pericolosa ed evento.

Inoltre, anche i danni imputabili a colpa (riassumendo in questo termine tutto quanto sia imputabile ad imperizia, imprudenza e/o negligenza dell'operatore e di chi è tenuto a fornire idonea struttura e strumentazione operativa) devono essere risarciti.

Infatti per gli eventi dannosi imputabili a colpa professionale dello sperimentatore medico, sono egualmente chiamati a risponderne sia la struttura ove si compie la sperimentazione sia lo sponsor. La disciplina vigente, infatti, attribuisce a tali entità una specifica responsabilità colposa che li ritiene responsabili per tutti i danni causati da un comportamento non corretto, con il conseguente onere di risarcire i relativi danni materiali, ivi compreso il danno biologico, rapportabile alla sofferenza patita dal soggetto danneggiato.

Pertanto, questo significa che gli stessi soggetti di cui sopra sono tenuti al risarcimento non solo dei danni patrimoniali, ai sensi dell'art. 2050 del c.c., ma anche del danno morale (art. 2059 c.c.) quale conseguenza del fatto reato loro addebitabile (art. 185 c.p.) che a seconda

dei casi, può consistere nel reato di lesioni colpose (articolo 590 del Codice Penale) o di omicidio colposo (articolo 589 del Codice Penale).

Pertanto assai rilevante è la funzione, e conseguente la responsabilità, che compete ai singoli comitati etici nel momento in cui vagliano i parametri della copertura assicurativa offerta dagli sponsor per la specifica sperimentazione: clinica di un determinato farmaco.

Questo non solo perché la sperimentazione non può mai essere iniziata in assenza di un loro preventivo assenso, ma anche perché il consentire una sperimentazione non sufficientemente garantita dal punto di vista assicurativo potrà far cadere sui componenti dello stesso comitato una responsabilità analoga a quella degli sperimentatori del denegato caso che uno o più soggetti che sono sottoposti a sperimentazione subiscano a causa di questi danni per il cui indennizzo o risarcimento offerti non coprano integralmente il reale esborso da sostenere.

Per questa ragione e per far sì che, considerato il rilevante valore etico della sperimentazione su esseri umani dei nuovi farmaci, che chi volontariamente si offre con il rischio della propria salute per favorire la ricerca sia appropriatamente assistito ed indennizzato qualora sorgessero problemi alla sua integrità fisica.

Le maggiori criticità di questo decreto si evidenziano negli articoli che regolano l'applicazione pratica della norma: art. 7, 8, 9, 10.

Al di là dei dubbi tecnici, appare evidente lo sforzo del legislatore di coniugare delle norme garantiste con procedure fluide e veloci che favoriscano la nostra ricerca specialmente nelle fasi I e IV che ad oggi in Italia sono quasi inesistenti.

Scompare il "Giudizio di notorietà" che, attraverso la storia del farmaco e le applicazioni già conosciute, garantiva fin dal decreto del 18 marzo 1998, la notorietà della molecola farmacologica in studio, esentandola dagli accertamenti da parte dell'Istituto Superiore di Sanità.

Contemporaneamente vengono ristretti i tempi di valutazione: il parere unico, dato dal centro coordinatore in uno studio multicentrico, deve essere emesso entro trenta giorni dal ricevimento della domanda. Sempre entro tale termine i centri satelliti possono fare le osservazioni sul protocollo e comunicarle allo sperimentatore centrale.

Come già esaminato, una volta approvato il protocollo da parte del centro coordinatore gli altri centri partecipanti hanno 30 giorni dal ricevimento del parere per accettarlo o rifiutarlo con modifiche ammesse solo sul consenso informato.

I termini sono diversi solo per i farmaci che necessitano autorizzazione dal Ministero della Salute o dall'ISS.

Ancora più stretti sono i termini degli emendamenti: venti giorni per il parere del Centro Coordinatore e poi quindici giorni per i Centri satelliti.

Chi fa parte di un Comitato Etico sa bene quanto tempo sia necessario per una seria istruttoria e quanto sia oneroso il compito di una buona segreteria scientifica; quanto lavoro sia necessario da parte di tutti i membri per valutare bene tutti gli aspetti di una sperimentazione farmacologica richiamati nell'art.6.

Come possono i Comitati Etici pronunciarsi in tempi così ristretti? Come dovranno essere potenziati? Quale sarà la loro nuova composizione, nel decreto attuativo annunciato?

Una proposta potrebbe essere il maggiore coinvolgimento dei farmacisti del Servizio Sanitario Nazionale che già in molte realtà sono responsabili delle segreterie scientifiche e che possono apprezzare l'opportunità professionale di occuparsi attivamente delle istruttorie.

Un'altra opportunità potrebbe essere per i Comitati Etici l'attività di monitoraggio per gli studi spontanei, un settore ancora tutto da definire.

Sicuramente aumenterà il lavoro dei farmacologi che dovranno assumersi la responsabilità di valutazione della sicurezza delle molecole farmacologiche a tempi stretti senza il giudizio di notorietà.

4. Modalità Operative nella conduzione di una sperimentazione clinica (artt. 11, 12, 14 e 15 d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211)

“11. Scambio di informazioni”.

1. I comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione comunicano all'Agenzia italiana del farmaco, alla Regione sede della sperimentazione e comunque sempre al Ministero della salute ai fini dell'inserimento nelle banche dati nazionale ed europea i seguenti dati ²⁾:

- a) i dati ricavati dalla domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, comma 2;
- b) le eventuali modifiche ad essa apportate a norma dell'articolo 9, comma 3;
- c) le eventuali modifiche apportate al protocollo a norma dell'articolo 10, comma 1, lettere a) e b);
- d) il parere favorevole del comitato etico;
- e) la dichiarazione di inizio, di eventuale interruzione e di cessazione della sperimentazione, con i dati relativi ai risultati conseguiti e le motivazioni dell'eventuale interruzione ³⁾.

2. Su richiesta motivata di uno Stato membro, dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) o della Commissione, il Ministero della salute fornisce qualsiasi informazione supplementare sulla sperimentazione in questione, oltre a quelle già inserite nella banca dati europea, ottenendola dall'autorità competente alla quale è stata presentata la domanda di autorizzazione. Il Ministero della salute inserisce nella banca dati europea

(2) Alinea così modificato dal comma 27 dell'art. 48, D.L. 30 settembre 2003, n. 269.

(3) Lettera così sostituita dal comma 27 dell'art. 48, D.L. 30 settembre 2003, n. 269.

l'indicazione delle ispezioni effettuate sulla conformità alle norme di buona pratica clinica.

3. Il modello, i dati e le relative modalità di inserimento degli stessi nella banca dati europea, il cui funzionamento è assicurato dalla Commissione stessa con la partecipazione dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nonché i metodi per lo scambio elettronico dei dati, sono stabiliti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Tali indicazioni dettagliate sono elaborate in modo da salvaguardare la riservatezza dei dati.

4. L'Osservatorio sulle sperimentazioni già operante presso la Direzione generale della valutazione dei medicinali e la farmacovigilanza, quale parte dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali istituito ai sensi del comma 7 dell'articolo 68 della legge 23 dicembre 1998, n. 448, è incaricato di svolgere, nell'ambito delle dotazioni organiche della medesima Direzione generale e senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato, i seguenti compiti:

- a) monitoraggio e analisi delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sul territorio italiano e redazione dei relativi rapporti con i dati regionali da trasmettere alle singole regioni;
- b) raccordo con la banca dati centrale europea;
- c) supporto alle attività dei comitati etici locali;
- d) redazione di rapporti annuali e parziali, indirizzati alle regioni e agli operatori di settore, che descrivano in maniera qualitativa, anche su base regionale e locale, lo stato della ricerca clinica farmacologica in Italia;
- e) realizzazione, di intesa con le regioni, di iniziative di formazione per il personale coinvolto nella sperimentazione clinica dei medicinali.

Art. 12

Sospensione della sperimentazione o infrazioni

1. Il Ministero della salute, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione di cui all'articolo 9, comma 2, dispone la revoca dell'autorizzazione, dandone notizia al promotore della sperimentazione. Il Ministero della salute, qualora sia in possesso di informazioni che possano sollevare dubbi sul piano scientifico o della sicurezza della sperimentazione clinica, può sospendere o vietare la sperimentazione clinica informandone il promotore della sperimentazione. Prima di adottare le proprie decisioni, il Ministero della salute chiede le

valutazioni del promotore della sperimentazione o dello sperimentatore, tranne in caso di pericolo immediato; tali valutazioni sono espresse entro il termine di una settimana; decorso tale termine il Ministero della salute adotta autonomamente le proprie decisioni.

2. Il Ministero della salute informa immediatamente le altre autorità competenti degli altri Stati membri, il/i comitato/i etico/i interessato/i, l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) e la Commissione europea della decisione di sospensione o di divieto e dei relativi motivi.

3. Per i motivi e con le modalità di cui al comma 1, l'autorità competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), numero 1, può sospendere o vietare la sperimentazione clinica a livello locale, previa consultazione con le autorità degli altri centri partecipanti allo studio.

4. Nei casi di cui al comma 3, le autorità competenti informano delle proprie decisioni entro tre giorni lavorativi il Ministero della salute.

5. Il Ministero della salute, qualora abbia ragioni obiettive di ritenere che il promotore della sperimentazione o lo sperimentatore o chiunque altro intervenga nella sperimentazione non ottemperino più agli obblighi loro prescritti, li informa immediatamente esponendo loro il piano d'azione che essi sono tenuti a mettere in atto per rimediare a tali circostanze. Il Ministero della salute informa immediatamente il comitato etico interessato, le autorità competenti degli Stati membri e la Commissione europea di tale piano d'azione.

6. Per i motivi di cui al comma 5, l'autorità competente di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), n. 1), adotta le medesime misure cautelative di cui al comma 5 e ne informa immediatamente il comitato etico interessato ed il Ministero della salute che provvederà ad informare la Commissione europea e le autorità competenti degli altri Stati membri.

Art. 13

Fabbricazione e importazione di medicinali in fase di sperimentazione

1. La fabbricazione di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, nonché la loro importazione, debbono essere autorizzate dal Ministero della salute come previsto, ove applicabile, dal decreto legislativo 29 maggio 1991.

4. Per la valutazione dei prodotti ai fini del rilascio dei lotti è necessario attenersi a quanto stabilito dall'allegato 13 alle norme di buona fabbricazione europea (GMP). Nei casi di importazione da uno Stato dell'Unione europea, i medicinali sottoposti a sperimentazione non devono essere ulteriormente controllati quando gli stessi sono corredati dai certificati di rilascio dei lotti firmati dalla persona qualificata ai sensi della direttiva 75/319, nel rispetto delle disposizioni di cui alle lettere a), b) o c). In tutti i casi, il direttore tecnico deve attestare in un registro che ogni lotto di fabbricazione è conforme alle disposizioni del presente articolo. Il registro deve essere aggiornato contestualmente alla effettuazione delle operazioni, e deve restare a disposizione del personale ispettivo che svolge gli accertamenti di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per un periodo di 5 anni.

5. Con decreto del Ministro della salute vengono stabiliti i documenti inerenti l'autorizzazione della sperimentazione da allegare alla documentazione per l'importazione del farmaco in sperimentazione.

Art. 14. Etichettatura

1. I contenuti delle indicazioni, da riportare almeno in lingua italiana, sull'imballaggio esterno dei medicinali da sottoporre a sperimentazione oppure, in mancanza di un imballaggio esterno, sul condizionamento primario, sono stabiliti nelle norme di buona pratica di fabbricazione nell'allegato relativo alla produzione di medicinali da sottoporre a sperimentazione clinica.

Art. 15.

Verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione.

1. Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di buona prassi di fabbricazione, il Ministero della salute, nell'ambito delle risorse umane esistenti presso l'amministrazione designa ispettori incaricati di ispezionare i luoghi interessati da una sperimentazione clinica e, in particolare, il centro o i centri in cui si effettua la sperimentazione, lo stabilimento di fabbricazione del medicinale sperimentale, tutti i laboratori di analisi utilizzati nel corso della sperimentazione e/o i locali del promotore della

n. 178 e, negli altri casi, come previsto da specifico decreto del Ministro della salute. Al fine di ottenere detta autorizzazione, il richiedente e, del pari, in seguito il titolare, dovranno soddisfare i requisiti almeno equivalenti a quelli che saranno definiti con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea. Detti requisiti sono soddisfatti anche ai fini dell'autorizzazione all'importazione di detti medicinali.

2. Il titolare dell'autorizzazione di cui al comma 1), deve disporre in maniera permanente e continua di un direttore tecnico, responsabile in particolare dell'adempimento degli obblighi specificati nel comma 3, che possiede i requisiti di cui all'articolo 4 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

3. Il direttore tecnico di cui al comma 2, fermi restando i suoi rapporti con il fabbricante o l'importatore, vigila affinché:

- a) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in Italia, ogni lotto di medicinali sia stato prodotto e controllato secondo i requisiti di buona pratica di fabbricazione dei medicinali di uso umano stabiliti dalla normativa comunitaria, in conformità al fascicolo di specifica del prodotto e secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;
- b) nel caso di medicinali in fase di sperimentazione fabbricati in un Paese terzo, ogni lotto di fabbricazione sia stato prodotto e controllato secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle stabilite dalla normativa comunitaria, conformemente al fascicolo di specifica del prodotto e ogni lotto di fabbricazione sia stato controllato secondo l'informazione notificata a norma dell'articolo 9, comma 2;
- c) nel caso di un medicinale in fase di sperimentazione che sia un medicinale di confronto proveniente da Paesi terzi e dotato di autorizzazione all'immissione in commercio, quando non può essere ottenuta la documentazione che certifica che ogni lotto di fabbricazione è stato prodotto secondo norme di buona pratica di fabbricazione almeno equivalenti a quelle succitate, ogni lotto di fabbricazione sia stato oggetto di tutte le analisi, prove o verifiche pertinenti e necessarie per confermare la sua qualità secondo l'informazione notificata trasmessa a norma dell'articolo 9, comma 2.

4. MODALITÀ OPERATIVE NELLA CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

sperimentazione, nonché le strutture comunque coinvolte in qualsiasi fase di attività connessa alle sperimentazioni. Le ispezioni sono effettuate dal Ministero della salute, che informa l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA); esse sono svolte a nome della Comunità, le ispezioni e i risultati vengono riconosciuti da tutti gli altri Stati membri. Gli ispettori devono seguire specifico iter formativo senza oneri aggiuntivi a carico del bilancio dello Stato.

2. L'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) coordina le ispezioni che ricadono nell'ambito delle competenze ad essa attribuite dal regolamento (CEE) n. 2309/93; al riguardo uno Stato membro può chiedere assistenza ad un altro Stato membro.

3. Al termine dell'ispezione viene elaborata una relazione; i contenuti della relazione devono essere comunicati al promotore della sperimentazione e alle strutture interessate salvaguardandone gli aspetti confidenziali. Essa può essere messa a disposizione degli altri Stati membri, del Comitato etico e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), su richiesta motivata. A seguito della relazione il competente ufficio del Ministero della salute dispone le eventuali prescrizioni da seguire per rendere la sperimentazione conforme alle norme di buona pratica clinica.

4. La Commissione può, su richiesta dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA), nell'ambito delle sue competenze previste dal regolamento (CEE) n. 2309/93, o di uno Stato membro interessato, previa consultazione degli Stati membri interessati, richiedere una nuova ispezione, qualora a seguito della verifica dell'osservanza delle disposizioni della presente direttiva risultino differenze tra Stati membri.

5. Salvo quanto previsto da eventuali accordi stipulati tra la Comunità e Paesi terzi, la Commissione, su richiesta motivata di uno Stato membro o di propria iniziativa, o uno Stato membro possono proporre l'ispezione di un centro di sperimentazione e/o della sede del promotore della sperimentazione e/o del fabbricante stabiliti in un Paese terzo. Tale ispezione viene effettuata da ispettori della Comunità adeguatamente qualificati.

6. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, vengono definite linee-guida

4. MODALITÀ OPERATIVE NELLA CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

sulla documentazione relativa alla sperimentazione clinica, che costituisce il fascicolo permanente della sperimentazione, nonché linee-guida sull'archiviazione, sull'idoneità degli ispettori e sulle procedure di ispezione per la verifica della conformità delle sperimentazioni alle disposizioni del presente decreto legislativo.

7. Il decreto di cui al comma 6 viene aggiornato e tiene conto delle revisioni adottate dalla Commissione europea.

8. Gli ispettorati di Paesi terzi, qualora intendano effettuare le ispezioni di cui al presente articolo, presso i luoghi di cui al comma 1, devono, di volta in volta, preventivamente notificarlo all'Ispettorato di cui al comma 14, almeno un mese prima della data prevista di ispezione; a tale fine, il promotore della sperimentazione clinica che riceve l'ispezione è tenuto a comunicare tale procedura ai relativi ispettorati.

9. Le spese occorrenti per le attività ispettive su sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte all'estero i cui risultati sono presentati per l'autorizzazione al commercio in Italia sono a carico dell'azienda richiedente l'autorizzazione.

10. Le spese occorrenti per le attività ispettive sulle organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare, come previsto dalle norme di buona pratica clinica una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica condotta a fini industriali, sono a carico di dette organizzazioni.

11. Al personale che svolge le ispezioni di cui ai commi 1, 2, 4, 5, 9 e 10 si applica quanto previsto dal comma 5 dell'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, anche tramite specifiche differenziate previsioni nei periodici aggiornamenti del relativo decreto ministeriale; le relative spese sono a carico delle aziende farmaceutiche e delle organizzazioni di cui al comma 10.

12. Con decreto del Ministro della salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono determinate, ai sensi dell'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, le tariffe relative ai commi 9, 10 e 11; i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di

base dello stato di previsione del Ministero della salute. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio.

13. Le entrate derivanti da nuove tariffe da stabilirsi con successivo decreto del Ministro della salute, nonché assoggettate allo stesso regime di cui al comma 12 dell'articolo 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407, relative alle ispezioni di cui all'articolo 7 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, sono destinate alla copertura delle spese per le ispezioni concernenti il controllo delle sperimentazioni il cui promotore sia ente o struttura pubblica o senza fini di lucro oppure associazione scientifica senza fini di lucro, nonché alla copertura, non diversamente prevista dal presente articolo, di tutte le spese per l'applicazione del medesimo.

14. Le attività inerenti le ispezioni sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al presente articolo, sono svolte dalla competente Direzione generale, che a tale fine sarà potenziata nell'ambito delle risorse umane e strumentali esistenti del Ministero della Salute, anche per lo svolgimento delle seguenti funzioni:

- a) partecipazione alle attività comunitarie e dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMEA), nonché collegamento con gli altri Ispettorati degli Stati membri e di Paesi terzi, per le finalità del presente articolo, nonché al fine del mutuo riconoscimento delle ispezioni in ambito europeo ed extraeuropeo;
- b) promozione e realizzazione di iniziative per l'informazione del personale suscettibile di verifiche ispettive comunitarie.

15. Il personale appartenente a strutture private che intende usufruire delle attività di cui al comma 14, lettera b), dovrà versare una tariffa da stabilirsi con decreto del Ministro della Salute, da adottare entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, ai sensi dell'articolo 5 della legge 29 dicembre 1990, n. 407. Le entrate derivanti dalle predette tariffe sono destinate alla copertura delle spese di cui al comma 14, lettera b); i relativi importi sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere riassegnati ad apposita unità previsionale di base dello stato di previsione del Ministero della Salute. Il Ministro dell'Economia e delle Finanze è autorizzato ad apportare, con proprio decreto, le occorrenti variazioni di bilancio."

L'articolo 11 dispone in merito agli scambi di informazione tra i comitati etici ed i soggetti promotori della sperimentazione clinica.

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali (OsSC).

L'OsSC è uno strumento tecnico-scientifico che ha come obiettivo quello di garantire la sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche interventistiche farmacologiche condotte in Italia, monitorandone l'andamento qualitativo e quantitativo nel tempo.

Esso si propone di valutare l'impatto delle sperimentazioni sul consumo delle risorse sanitarie, nonché di individuare il peso delle rispettive aree terapeutiche, nel tentativo futuro di sostenere e promuovere specifici progetti di ricerca.

La sua nascita è datata 25 maggio 2000 (decreto dirigenziale del Ministero della salute); in seguito il decreto legislativo n. 211 del 2003 ha riaffermato l'importanza di questa banca dati nazionale. In base al nuovo provvedimento, le funzioni e i compiti attribuiti all'OsSC sono infatti:

- accordo con la banca dati centrale europea (EUDRACT);
- monitoraggio e analisi delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sul territorio italiano e redazione dei relativi rapporti, con i dati regionali e locali, da trasmettere alle singole Regioni;
- supporto alle attività dei Comitati etici locali; realizzazione, di intesa con le Regioni, di iniziative di formazione per il personale coinvolto nella sperimentazione clinica dei medicinali.

L'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, che si è proposto inizialmente come strumento di integrazione al flusso dei documenti cartacei, offre oggi agli utenti una visibilità dei dati costantemente aggiornata; fornisce alle Regioni una panoramica aggiornata in "tempo reale" sulle ricerche condotte presso le proprie strutture sanitarie; contribuisce alla diffusione delle informazioni nella comunità scientifica tramite Rapporti Annuali e Bollettini periodici.

Rappresenta un modello nel panorama internazionale ed inoltre, con l'adeguamento dello stesso quale interfaccia della Banca Dati Centrale Europea (EudraCT - prevista dalla Direttiva 2001/20/CE), si arriverà ad una completa integrazione nelle procedure per l'avvio, la conduzione ed il completamento delle sperimentazioni cliniche condotte in tutta Europa secondo i requisiti previsti dalle norme di buona pratica clinica.

4. MODALITÀ OPERATIVE NELLA CONDUZIONE DI UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

L'articolo 12 stabilisce le modalità di interruzione delle sperimentazioni, mentre l'articolo 13 fissa i criteri da seguire per la fabbricazione e l'importazione di medicinali in fase di sperimentazione.

L'articolo 14 recepisce le disposizioni comunitarie in materia di etichettatura dei farmaci sperimentali.

L'articolo 15, relativo alla verifica dell'osservanza delle norme di buona pratica clinica e di fabbricazione dei medicinali in fase di sperimentazione, stabilisce le modalità con le quali l'Autorità garante della sperimentazione provvede ad effettuare le ispezioni secondo i criteri della direttiva comunitaria, affrontando altresì la materia della formazione del personale del ministero della salute e dei soggetti che effettuano sperimentazioni cliniche.

5. Eventi e reazioni avverse

Art. 16.

Notifica di eventi avversi

1. Lo sperimentatore notifica immediatamente al promotore della sperimentazione, qualsiasi evento avverso serio, ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata. Alla notifica immediata seguono dettagliate relazioni scritte.
2. Gli eventi avversi e/o i risultati di analisi anomali che il protocollo reputa critici ai fini della valutazione della sicurezza sono notificati dallo sperimentatore al promotore della sperimentazione in conformità alle procedure e ai tempi definiti nel protocollo.
3. In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne dà comunicazione al promotore della sperimentazione ed al Comitato etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.
4. Il promotore della sperimentazione deve provvedere alla registrazione dettagliata di tutti gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore. Tale registrazione è presentata, su richiesta, al Ministero della salute.
5. In ogni comunicazione di cui al presente articolo ed agli articoli 17 e 18 il paziente è sempre identificato da un codice univoco.

Art. 17.

Notifica delle reazioni avverse serie

1. Il promotore della sperimentazione garantisce che tutte le informazioni pertinenti relative a sospette reazioni avverse serie inattese, che abbiano avuto esito letale per il soggetto della sperimentazione o mettano in pericolo di vita, vengano registrate e notificate al più presto al Ministero della salute, nonché all/i Comitato/i etico/i interessati/i, e comunque entro sette giorni di calendario da quando il promotore della sperimentazione è venuto a

conoscenza del caso, e che successive informazioni pertinenti siano comunicate entro otto giorni dalla prima segnalazione.

2. Tutte le altre sospette reazioni avverse serie inattese sono notificate al Ministero della salute e all'i Comitato/i etico/i interessato/i, al più presto e comunque entro quindici giorni dal giorno in cui il promotore della sperimentazione ne è venuto a conoscenza per la prima volta.

3. Lo sperimentatore comunica immediatamente al promotore della sperimentazione le reazioni di cui al presente articolo.

4. Il promotore della sperimentazione registra tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di un medicinale in fase di sperimentazione portate a sua conoscenza.

5. Il promotore della sperimentazione informa anche gli altri sperimentatori.

6. Una volta all'anno per tutta la durata della sperimentazione clinica, come indicato dal decreto di cui all'articolo 18, il promotore della sperimentazione fornisce al Ministero della salute e ai Comitato/i etici coinvolti un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie osservati nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

7. Il Ministero della salute provvede a che tutte le sospette reazioni avverse serie inattese di cui è venuto a conoscenza vengano immediatamente inserite in una banca dati europea alla quale, a norma dell'articolo 11, comma 1, hanno accesso esclusivamente le Autorità competenti degli Stati membri, l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali (EMA) e la Commissione.

Art. 18.

Indicazioni relative alle relazioni

1. Con decreto del Ministro della salute, tenuto conto delle indicazioni dettagliate pubblicate dalla Commissione europea, sono stabilite le modalità di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi avversi o reazioni avverse, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

Art. 19.

Obbligo di trasmissione di informazioni

1. Il promotore della sperimentazione è tenuto a trasmettere tempestivamente le informazioni richieste dalle Autorità competenti di cui all'articolo 2, comma 1, lettera t), e dai Comitato/i etici, inerenti la sperimentazione clinica".

L'articolo 16 disciplina le modalità di notifica degli eventi avversi che possono verificarsi a seguito della sperimentazione di un farmaco per uso umano, mentre l'articolo 17 concerne i criteri di modifica delle reazioni avverse serie, documentate scientificamente.

L'articolo 18 prevede che con decreto del ministro della salute siano trasposte nella normativa nazionale le indicazioni, pubblicate dalla Commissione europea, inerenti le modalità di raccolta, verifica e presentazione delle segnalazioni con dettagliate relazioni sugli eventi o reazioni avversi, nonché sulle modalità di decodificazione riguardo alle reazioni avverse serie inattese.

L'articolo 19 dispone che il promotore della sperimentazione è tenuto a trasmettere tempestivamente le informazioni richieste dalle Autorità competenti e dai comitati etici inerenti la sperimentazione clinica.

Pertanto, si può correttamente affermare che il decreto 211/03 agli art. 16, 17, 18, 19 volge una particolare attenzione alla farmacovigilanza⁸ puntualizzando chi fa che cosa e a chi lo trasmette; forse potremmo pensare in questa metodologia ad un maggiore scambio di informazioni e ad una

⁸ Con il Decreto Legislativo (D.Lgs) 95/03 in vigore dal 18 Maggio 2003, il nostro Paese che è inserito nel Sistema di farmacovigilanza Europeo dell'EMA destinato allo scambio tempestivo delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci, rivede e completa la normativa di farmacovigilanza stabilita dal precedente D.Lgs 44/97 e successive.

Si precisa che il grado di gravità di una reazione avversa non è soggettivo, infatti il D.Lgs 95/03 definisce

Reazione avversa grave: qualsiasi reazione che determini la morte dell'individuo, ne metta in pericolo la vita, ne richieda o prolunghi l'ospedalizzazione, provochi disabilità o incapacità persistente o significativa, comporti un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

DISTINZIONE DELLE SEGNALEZIONI SPONTANEE RELATIVE A FARMACI IN SPERIMENTAZIONE CLINICA.

Il D.Lgs 95/03 separa le segnalazioni spontanee dalle segnalazioni di reazioni avverse verificatesi in corso di sperimentazione clinica, infatti queste ultime hanno flussi e modalità propri, stabiliti dal successivo D.Lgs n. 211 (articolo 16 ed articolo 17).

rapida comunicazione, almeno per le reazioni avverse gravi, direttamente tra i vari sperimentatori negli studi multicentrici; comunque anche questo punto sarà oggetto di prossimi chiarimenti da parte del ministero della Salute.

Cosa si deve intendere per EVENTO AVVERSO?

Per evento avverso si intende ogni segno, sintomo, sindrome o malattia che si manifesta durante il periodo di osservazione dello studio e che interessa o danneggia lo stato di benessere del paziente.

Il termine "evento avverso" non implica un rapporto di causalità con il farmaco in studio, o con lo studio clinico stesso.

L'evento può essere:

- una nuova malattia;
- il peggioramento di un segno o sintomo della condizione sotto trattamento o di una malattia concomitante;
- un effetto del farmaco in studio, compreso quello di confronto (reazione avversa);
- una combinazione di due o più di questi fattori.

SERIO

Un evento avverso serio è quello che:

- determina la morte del paziente;
- mette a repentaglio la vita del paziente (es. infarto miocardico di severa intensità);
- richiede l'ospedalizzazione del paziente o ne prolunga la medesima;
- determina una persistente o significativa inabilità/incapacità a condurre una vita normale (es. incapacità di accomodazione pupillare);
- determina una anomalia congenita;
- risulta importante da un punto di vista medico (es. broncospasmo allergico).

COMUNICAZIONE AL PROMOTORE ENTRO 24 ORE VIA FAX (SEGNALAZIONE INIZIALE).

IN CASO DI DECESSO COMUNICAZIONE ANCHE AL PROPRIO COMITATO ETICO RISPOSTA ALLA RICHIESTA DI INFORMAZIONI AGGIUNTIVE DA PARTE DEL PROMOTORE E/O COMITATO ETICO (SEGNALAZIONE DI FOLLOW-UP).

REAZIONE AVVERSA

Un effetto indesiderato osservato in un paziente o soggetto di una sperimentazione clinica trattato con un farmaco sospettato di essere correlato con l'effetto stesso.

REAZIONE AVVERSA ATTESA * INATTESA SERIA

Una reazione avversa seria è quella che:

- determina la morte del paziente;
- mette a repentaglio la vita del paziente (es. infarto miocardico di severa intensità);
- richiede l'ospedalizzazione del paziente o ne prolunga la medesima;
- determina una persistente o significativa inabilità/incapacità a condurre una vita normale (es. incapacità di accomodazione pupillare);
- determina una anomalia congenita;
- risulta importante da un punto di vista medico (es. broncospasmo allergico).

Comunicazione entro 7 giorni al Ministero della Salute e all'Comitato/i Etico/i delle reazioni che hanno comportato il decesso o hanno messo a repentaglio la vita del paziente (segnalazione iniziale).

Successive informazioni pertinenti vanno comunicate ad entrambi entro 8 giorni dal primo invio (segnalazione di follow-up).

Comunicazione entro 15 giorni al Ministero della Salute e all'Comitato/i Etico/i di tutte le altre reazioni avverse.

Comunicazione a tutti gli Sperimentatori coinvolti nella ricerca.

REGISTRAZIONE DETTAGLIATA DI TUTTI GLI EVENTI AVVERSI NOTIFICATI DAGLI SPERIMENTATORI

Una volta all'anno comunicazione al Ministero della Salute e ai Comitati Etici coinvolti, tramite un elenco, di tutte le sospette reazioni avverse serie osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte alla sperimentazione clinica.

6. Norme di chiusura

Art. 20.

Disposizioni a carattere generale

1. Il promotore della sperimentazione, o un suo rappresentante legale, deve essere stabilito nella Comunità.
2. I medicinali sperimentali ed eventualmente i dispositivi usati per somministrarli sono forniti gratuitamente dal promotore della sperimentazione; nessun costo aggiuntivo, per la conduzione e la gestione delle sperimentazioni di cui al presente decreto deve gravare sulla finanza pubblica.
3. Con decreto del Ministro della salute sono stabiliti requisiti minimi di cui devono essere in possesso organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione medesima connesse con la sperimentazione stessa.
4. Con decreto del Ministro della salute possono essere stabilite, nel rispetto delle direttive e raccomandazioni dell'Unione europea, condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Art. 21.

Norme transitorie

1. Dalla data di entrata in vigore del presente decreto è abrogato l'atto amministrativo che dispone l'esenzione di un medicinale dagli accertamenti previsti per i medicinali di nuova istituzione di cui al decreto del Ministro della

sanità in data 18 marzo 1998, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 122 del 28 maggio 1998.

Art. 22.

Apparato sanzionatorio

1. Chiunque viola il divieto di cui all'articolo 1, comma 5, primo periodo, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 150.000.

2. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 3, comma 1, lettere a), b), c), d) ed f), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

3. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 4, comma 1, lettere a), d) e g), è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

4. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 5, comma 1, lettere a) e g), e 2, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 30.000 a euro 90.000.

5. Il promotore della sperimentazione che inizia la sperimentazione clinica senza aver ottenuto il parere favorevole del Comitato etico competente o in presenza di obiezioni motivate da parte delle Autorità competenti è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

6. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 9, commi 5 e 6, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

7. Chiunque effettua sperimentazioni cliniche in strutture diverse da quelle indicate dall'articolo 9, comma 12, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.

8. Chiunque prosegue una sperimentazione clinica sulla base di

emendamenti sostanziali al protocollo non autorizzati e' soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

9. Chiunque viola le disposizioni di cui all'articolo 12, commi 1 e 2, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 100.000 a euro 500.000.

10. Al titolare o al legale rappresentante dell'impresa che inizi l'attività di fabbricazione di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica senza munirsi dell'autorizzazione di cui all'articolo 13, comma 1, ovvero la prosegue in caso di revoca o sospensione della stessa, si applica la sanzione di cui all'articolo 23 del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178.

11. Il direttore tecnico, responsabile dell'adempimento degli obblighi indicati dall'articolo 13, commi 3, lettere a), b) e c), e 4, che ometta di adempiere agli obblighi di vigilanza e di attestazione ivi previsti è sottoposto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 10.000 a euro 30.000.

12. Il promotore della sperimentazione che non provveda, in tutto o in parte, a registrare gli eventi avversi notificatigli dallo sperimentatore ai sensi dell'articolo 16, comma 4, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 20.000 a euro 60.000.

13. Il promotore della sperimentazione che viola la disposizione di cui all'articolo 17, commi 1, 2 e 4, è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento della somma da euro 50.000 a euro 250.000.

Art. 23.

Entrata in vigore

Il presente decreto entra in vigore il 1° gennaio 2004.

L'articolo 20 reca disposizioni di carattere generale cui devono attenersi il promotore della sperimentazione, o un suo rappresentante legale, in ordine ai medicinali sperimentali ed ai dispositivi usati per somministrarli.

Si prevede altresì che con decreto del ministro della salute siano stabiliti i requisiti minimi di cui devono essere dotate le strutture, le società e le organizzazioni alle quali il promotore della sperimentazione può affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto dalle norme di buona pratica clinica.

L'articolo 21 reca norme transitorie, mentre l'articolo 22 stabilisce le sanzioni da applicare qualora si violino alcune disposizioni previste dal decreto.

E' importante sottolineare come l'apparato sanzionatorio preveda esclusivamente l'irrogazione di sanzioni amministrative pecuniarie.

Una *sanzione amministrativa*, è una misura che l'ordinamento adotta per colpire gli illeciti amministrativi; sono destinate a sanzionare le trasgressioni dei privati lesive dell'ordinamento particolare della pubblica amministrazione; di tipologia assai varia, vanno tenute nettamente distinte da quelle penali. Non sono considerate diminutive della dignità della persona, non vengono iscritte nel casellario giudiziario e non incidono sul godimento dei diritti politici; possono colpire anche le persone giuridiche e, quando hanno carattere pecuniario, l'obbligo del loro pagamento si trasmette agli eredi. Possono consistere nel pagamento di una somma di denaro come nella sospensione o decadenza da licenze o concessioni o in espulsioni da determinati istituti pubblici; la competenza a comminare le sanzioni è di norma attribuita all'autorità *amministrativa*, ma in alcuni casi vengono comminate da quella giudiziaria. In seguito a una tendenza a depenalizzare (cioè a privare del più grave carattere di illecito penale determinate fattispecie per attribuire loro il meno grave carattere di illecito amministrativo) taluni illeciti penali ritenuti di limitata gravità, ha avuto origine un sistema di sanzioni che, pur essendo di carattere amministrativo, se ne distingue tuttavia per talune significative peculiarità: il legislatore le ha infatti concepite tenendo conto del carattere di illecito un tempo penale delle fattispecie che sono destinate a colpire. Formano il sistema delle sanzioni depenalizzate amministrative: in primo luogo quelle a carattere pecuniario possono essere comminate soltanto in ipotesi di illecito commesso con dolo o colpa da persona capace di intendere e di volere e debbono venir comminate dal giudice in seguito a regolare procedimento; inoltre, l'obbligo di pagare non si trasmette agli eredi (le persone giuridiche sono tenute al pagamento in solido con chi ha commesso il fatto sanzionato quando costui è rappresentante o dipendente della persona giuridica e ha agito nell'esercizio delle sue funzioni); infine, contro il provvedimento del

giudice che commina la *sanzione* si può ricorrere in Cassazione (L. 24 novembre 1981, n. 689 e D.Lgs. 30 dicembre 1999, n. 507).

Esaminati quei specifici comportamenti, la cui violazione è espressamente sanzionata dall'irrogazione di una sanzione amministrativa pecuniaria, deve essere chiarito il tipo di responsabilità, a titolo civile o penale, gravante sui soggetti a vario titolo coinvolti nella sperimentazione clinica.

Per quanto riguarda, infatti, l'eventuale responsabilità dei soggetti a vario titolo coinvolti nella sperimentazione clinica, a titolo civile o penale (per violazione dell'art. 5 cod. civ. che tutela il diritto all'integrità fisica e stabilisce il divieto di atti di disposizione del proprio corpo che cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica o siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico ed al buon costume e per violazione delle norme del codice penale che prevedono delitti a tutela della vita - art. 575 c.p. - e dell'integrità personale - art. 582 c.p. - punibili anche a titolo di colpa - artt. 589 e 590 c.p.), responsabilità che possono insorgere proprio nel caso in cui la sperimentazione clinica non rispetti i criteri ed i limiti posti a tutela della persona umana.

La sperimentazione clinica rispettosa dei criteri che le norma di legge stabiliscono quali condizioni della sua liceità va considerata coperta dal consenso dell'avente diritto (possibile rispetto a modifiche e reversibili lesioni della propria integrità fisica) e può anche essere ricondotta all'ulteriore scriminante dell'esercizio del diritto (con riguardo alla libertà di ricerca).

Ne consegue, sul piano penale, che, qualora, nell'ambito di una sperimentazione autorizzata in presenza dei presupposti di legge, si verificano eventi di lesione o morte che sarà invocabile quantomeno la causa di scriminante putativa (dell'aver incolpevolmente fidato nella controllabilità della sperimentazione e dei suoi effetti nocivi) da parte dello sperimentatore e di coloro che lo abbiano autorizzato.

Sul piano civile invece qualsiasi lesione permanente si produca deve considerarsi al di fuori di quanto consentito dall'art. 5 c.p. e quindi causa di risarcimento danni, concedibile previa disapplicazione dell'atto amministrativo di autorizzazione alla sperimentazione.

Le norme di legge vigenti in materia, rinvenibili sia in fonti di diritto internazionale che di diritto interno, sono sostanzialmente il portato delle prassi elaborate in ambito medico e sono una sorta di recezione giuridica di principi deontologici.

Sempre la norma deontologica prima citata, subordina al consenso del soggetto in esperimento la legittimità della sperimentazione clinica, e richiede che tale consenso sia reso per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa specifica informazione sugli obiettivi, sui rischi, sui metodi e sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione.

La norma deontologica si occupa dei soggetti "vulnerabili", in particolare dei minori e degli incapaci, ed ammette la sperimentazione solo per finalità preventive o terapeutiche a favore degli stessi (principio del "diretto beneficio") e chiarisce che il consenso deve essere espresso dai legali rappresentanti.

Ove non sussistano finalità terapeutiche la norma deontologica vieta la sperimentazione clinica su minori, infermi di mente, o su soggetti che versino in condizione di soggezione, è altresì vietata la sperimentazione clinica dietro compenso di qualsiasi natura.

In ultimo sempre l'art. 46 del codice deontologico dei medici richiede che la sperimentazione debba essere programmata ed attuata secondo idonei protocolli nel quadro della normativa vigente e dopo aver ricevuto il preventivo assenso di un comitato etico indipendente.

La norma deontologica citata contiene con chiarezza i principi guida che poi vengono dettagliati da numerose altre fonti primarie e secondarie, dell'ordinamento interno e di quello internazionale, al fine di costruire una disciplina compiuta della materia.

Infine, come premesso in epigrafe, in considerazione del carattere manualistico di questo testo e della sua destinazione a lettori in prevalenza non giuristi, si ritiene utile un breve accenno alla disciplina generale degli istituti giuridici rilevanti per la disciplina della successione di leggi e per il relativo regime transitorio.

Nell'ordinamento Italiano non esiste un'elencazione completa ed esauriente delle fonti del diritto.

D'altra parte, la Costituzione individua in modo esaustivo solo le fonti di rango primario, mentre riconosce implicitamente l'esistenza dei regolamenti dell'Esecutivo.

- la Costituzione;
- le leggi di revisione costituzionale e le altre leggi costituzionali (art. 138), tra le quali vanno ricompresi gli statuti delle regioni ad autonomia speciale (art. 116);
- le leggi ordinarie dello Stato (art. 70);

- gli statuti e le leggi regionali delle regioni ad autonomia ordinaria e di quelle ad autonomia speciale, cui vanno equiparate le leggi delle province di Trento e Bolzano;
- i decreti legislativi delegati (art. 76);
- i decreti legge (art. 77);
- il referendum popolare abrogativo (art. 75);
- i contratti collettivi ex art. 39 (se e quando la disposizione riceverà attuazione pratica);
- i regolamenti parlamentari (art. 65);
- regolamenti governativi;
- i regolamenti ministeriali e quelli interministeriali;
- i regolamenti regionali;
- gli statuti provinciali e comunali;
- i regolamenti provinciali e comunali;
- i regolamenti interni degli organi costituzionali;
- le fonti comunitarie⁹.

⁹ Applicabilità delle direttive.

Sull'applicabilità diretta delle direttive comunitarie, problema che investe uno dei molteplici aspetti dei rapporti tra diritto comunitario e diritto domestico si deve segnalare l'orientamento della Corte di Giustizia dell'UE con cui si è precisato il principio del primato del diritto comunitario sul diritto interno, con due conseguenze: la possibilità, da parte dei singoli, di invocare il diritto comunitario dinanzi al giudice interno, sempre che si tratti di normative direttamente applicabili, e degli organi statuali di disapplicare il diritto interno in contrasto con il diritto comunitario (in argomento v. da ultimo TIZZANO, La tutela dei privati nei confronti degli Stati membri dell'Unione europea, in Foro it., 1995, IV, 13; TORIELLO, Applicabilità ed efficacia delle direttive comunitarie, in Nuova giur. civ. comm., 1993, II, 497).

La Corte di Giustizia già con il caso Simmenthal 9 marzo 1978, causa 106/77, in Foro it., 1978, IV, c. 201 con nota di Riccioli, aveva precisato questo profilo, e lo ha riconfermato in numerose altre decisioni, l'ultima delle quali, in caso Faccini Dori, del 14 luglio 1994, C. 91/92 ha sottolineato che le norme incondizionate e precise possono essere fatte valere dinanzi al giudice interno; per le direttive, si tratta di applicabilità diretta verticale, (in Foro it., 1995, IV, c. 13 ss.).

Non sempre i giudici italiani si sono uniformati a questi indirizzi: anzi, talvolta se ne sono discostati, facendo progressi inammissibili, e provvedendo alla applicabilità orizzontale delle direttive.

La Corte di Cassazione, in una decisione (depositata il 3 febbraio 1995), resa a proposito della applicazione di una direttiva in materia di lavoro subordinato e di disapplicazione del diritto interno con essa incompatibile (la fattispecie riguardava la validità di clausole contenute in un accordo sindacale in cui si legittimava il datore ad introdurre turni notturni a cui potessero essere adibite anche donne) ha precisato che:

il giudice statale ha il dovere di disapplicare la norma dell'ordinamento interno incompatibile con il diritto comunitario richiamando l'orientamento consolidato dalla Corte Costituzionale (espresso dalle sentenze 8 giugno 1984, n. 170, 13 aprile 1985, n. 113, 11 luglio 1989, n. 389);

ii) le direttive non recepite dallo Stato membro hanno applicabilità in senso verticale, nel senso che legittimano l'interessato a chiedere il risarcimento del danno allo Stato inadempiente, e il giudice a disapplicare la disciplina interna in contrasto con la direttiva, senza però comportare la caducazione della norma contraria. (Nella specie le clausole dell'accordo collettivo sono state dichiarate nulle per difetto di causa).

Nel corso del Convegno organizzato a Roma il 21 aprile 1995 dall'Accademia di Treviri si è poi precisato da parte di Schockweiller (giudice della Corte di Giustizia della UE) che questo orientamento è il naturale risultato di fatti concomitanti:

perché l'UE ha cominciato ad emettere direttive in contrasto con il dettato letterale del 2° e 3° comma dell'art. 189 del Trattato di Roma, in quanto il contenuto materiale delle direttive si è sviluppato molto al di là del dato letterale e le direttive non si limitano a prescrivere linee di carattere generale, ma a contenere regole precise e dettagliate non lasciando agli Stati membri quella libertà d'azione che il dato normativo sembrava loro riconoscere;

ii) la giurisprudenza ha cominciato ad affermare che le direttive sono direttamente applicabili, ancorché non recepite. La Corte di Giustizia ha sostenuto, in questo senso, che l'applicabilità diretta dei regolamenti non esclude che anche altri atti normativi comunitari possano avere effetto analogo (6 ottobre 1970, Grad 9/10, Rec. 825); che ove la direttiva sia incondizionata e sufficientemente precisa, il giudice nazionale deve disapplicare il diritto interno con essa incompatibile (5 aprile 1979), Ratti, 148/78, Rec. 1679).

Schockweiller ha però introdotto alcune distinzioni: il caso in cui la direttiva sia oggetto di recepimento nel diritto nazionale; nelle more del recepimento, se la direttiva è già entrata in vigore, il giudice interno o rende compatibile le regole della direttiva con l'ordinamento interno oppure disapplica le norme interne incompatibili; il che presuppone che l'ordinamento comunitario prevalga sull'ordinamento interno (Corte di Giustizia UE, 10, aprile 1984, Von Colson, 14/83, Rec. 1981);

ii) il caso in cui il recepimento della direttiva lasci margini di interpretazione al giudice; questi allora dovrà adattare la disciplina interna ai principi espressi dalla direttiva;

iii) il caso in cui il recepimento non sia corretto; il giudice deve interpretare la normativa di recepimento alla luce della direttiva e disapplicare la disciplina di recepimento

Risulta da quanto fin qui espresso che il nostro ordinamento risulta composto da una molteplicità di norme, prodotte in tempi diversi dalle varie fonti che hanno operato nell'ordinamento medesimo. La pluralità delle fonti esiste, d'altra parte, in ogni ordinamento. Ma pluralità di fonti, e dunque, la connessa pluralità di norme, implicano l'esistenza di conflitti ed antinomie, derivanti, se non da altro, dal fatto di essere state poste in momenti diversi, sotto la spinta di esigenze diverse e per soddisfare interessi storicamente mutevoli. In ordinamenti complessi come il nostro dove la molteplicità delle fonti è qualitativa oltre che temporale la possibilità di norme configgenti diventa ancora maggiore, specie se le diverse fonti abbiano idoneità a creare diritto sulle stesse materie.

Ma se antinomie e conflitti sono possibili e forse inevitabili, si pone la necessità di una loro composizione, affinché l'ordinamento stesso sia veramente un sistema unitario e non un coacervo informe di norme tra loro contrastanti.

A ben vedere, in ogni ordinamento si rinvencono criteri, a loro volta normativi, atti a realizzarne l'unità dalla diaspora della pluralità delle fonti e delle norme. Vi sono norme, cioè, sulla produzione e sulla applicazione degli atti e dei fatti produttivi di norme. Di esse, alcune operano direttamente sulle fonti e solo mediatamente sulle norme rispettivamente prodotte; altre, pur operando sulle relazioni reciproche tra le varie specie di norme e quindi qui non direttamente interessanti per il nostro contesto concorrono, comunque al raggiungimento del medesimo fine.

incompatibile con la lettera e lo spirito della direttiva, in quanto il diritto comunitario prevale sul diritto interno anche a livello costituzionale (Corte Giustizia, UE, 17 dicembre 1970, Internazionale Handelsgesellschaft, 11/70, Rec. 1125);

iv) il caso in cui la direttiva non sia stata traspota; ove il diritto interno contenga principi di diritto costituzionale e amministrativo che già garantiscono i diritti sanciti dalla direttiva il recepimento non è necessario; il giudice deve spingere allora l'interpretazione all'estremo per garantire la tutela di tali diritti nell'ordinamento interno (Corte di Giustizia, UE, 13 novembre 1990, Marleasing, 106/89, Rec. 4135);

v) il caso in cui nel diritto interno nulla si preveda riguardo ai diritti sanciti dalla direttiva; non si può allora fare applicazione diretta della direttiva ai rapporti tra privati perché ciò significherebbe riconoscere alla direttiva un potere normativo che è riservato ai regolamenti.

E se queste ultime operano, per loro natura, nel momento applicativo del diritto e quindi massimamente nella fase dell'applicazione giudiziaria, tra le prime alcune sono operative già in sede di produzione degli atti normativi, circoscrivendo e limitando l'efficacia delle diverse fonti e riconoscute. In ogni caso, è sempre nella fase applicativa che tutti i criteri ed i sistemi di risoluzione dei conflitti esplicano al massimo la loro efficacia. L'unità dell'ordinamento, così, non è un dato precostituito, ma un risultato da conseguire all'atto dell'applicazione delle norme giuridiche ed a questo risultato si perviene anzitutto attraverso l'interpretazione: delle disposizioni da applicare, delle disposizioni che prescrivono i modi di risoluzione delle antinomie, delle stesse disposizioni che positivamente disciplinano l'interpretazione del diritto. Molte antinomie potranno rivelarsi apparenti e saranno così composte attraverso l'interpretazione, ove questa renda compatibili norme che pur, in apparenza, si presentavano configgenti; residuano le antinomie reali, perché davvero inconciliabili, che implicheranno la preferenza di una tra le norme in contrasto alla stregua dei diversi criteri stabiliti dall'ordinamento considerato.

I conflitti fra norme possono, utilmente, essere distinti in due categorie: quelli fra norme provenienti da fonti dello stesso tipo, ma emanate in tempi diversi; quelli tra norme provenienti da fonti di tipo diverso.

La successione delle leggi nel tempo. L'abrogazione.

Il primo e più semplice tra i principi regolatori dei rapporti fra le fonti del diritto, di generale applicazione nei più diversi ordinamenti, è il criterio cronologico della *lex posterior*: le fonti che siano fra loro omogenee si collocano in serie successiva e proprio perché, per definizione, possiedono la medesima efficacia creativa di diritto è perfettamente logico che quella posteriore abbia la capacità di far cessare il vigore delle norme poste dalle fonti che l'hanno preceduta, nella misura resa di volta in volta necessaria affinché possa realmente porsi come fonte innovando al diritto preesistente.

Il fenomeno abrogativo è necessariamente connesso all'essenza stessa della fonte, derivando dalla ripetitività che ne caratterizza il concetto medesimo. Nel nostro ordinamento il principio è contenuto nell'art. 15 delle Preleggi, quindi in una norma non di rango costituzionale, ma della quale la Costituzione implicitamente tiene conto nel sistema risultante dagli artt. 70, 73 e 138.

I conflitti fra norme provenienti da fonti di tipo diverso sono, invece, risolti dal principio di preferenza della norma gerarchicamente superiore, unito alle molteplici norme che istituiscono relazioni gerarchiche fra le fonti. In forza di tale principio, in caso di conflitto fra norme originarie da fonti diverse, la norma superiore prevale su quella inferiore e qui prevalere significa anche che la norma di rango inferiore è da considerarsi non soltanto inefficace, ma anche invalida.

Come detto, l'abrogazione è disciplinata nell'art. 15 delle Preleggi, nonché nell'art. 75 della Costituzione che istituisce il referendum abrogativo. Comunemente si suole distinguere un'abrogazione espressa da un'abrogazione tacita. La prima si verifica allorché una disposizione esplicitamente abroga altra disposizione preesistente, identificando con precisione il suo oggetto. Altra forma di abrogazione espressa consiste nel referendum abrogativo, il cui oggetto e la cui funzione consistono, per l'appunto, nell'eliminare dal mondo giuridico, dall'ordinamento statale, una o più disposizioni normative. Normalmente, l'effetto dell'abrogazione espressa (derivante da una fonte normativa o da referendum) è quello ablativo di una disciplina preesistente, senza creazione di alcuna disciplina nuova o sostitutiva. Ciò non significa che nell'ordinamento si crei una lacuna; al contrario, le fattispecie già disciplinate dalla norma abrogata finiscono sotto il dominio di altra norma, spesso anch'essa preesistente.

L'abrogazione si dice tacita quando non deriva da un'esplicita disposizione abrogatrice; più specificamente essa può derivare dall'emanazione di una disposizione che per una determinata fattispecie detti una disciplina incompatibile con quella prevista da una disposizione precedente, ovvero quando viene emanata una serie di disposizioni che per un'intera materia, cioè per un insieme di fattispecie fra di loro connesse, dettino una disciplina nuova, non necessariamente difforme o incompatibile, rispetto a quella derivante da una o più disposizioni antecedenti.

Esempi paradigmatici di abrogazione per nuova disciplina sono costituiti dai testi unici fondati su una delegazione legislativa e pertanto provvisti di forza di legge.

A ben vedere l'abrogazione tacita consiste, più propriamente, nel sostituire una nuova disciplina ad una preesistente. A rigore, la nuova disciplina si aggiunge a quella precedente. Se la nuova sia incompatibile con la precedente e se quindi ne consegua l'effetto abrogativo descritto è questione che dipende dall'interpretazione e che pertanto si risolve nella pratica applicazione del diritto da parte degli organi a ciò deputati.

giorno successivo alla pubblicazione della decisione (come dice l'art. 30 della legge 87/1953). Infatti, in conseguenza della sentenza di annullamento l'applicabilità delle norme dichiarate illegittime non è già circoscritta nel tempo, ma totalmente esclusa.

Il principio di irretroattività.

Attiene alla applicazione delle fonti di produzione il tema del loro rapporto con il tempo.

Una norma si esprime generalmente come un enunciato sintatticamente condizionale che connette al verificarsi di una data fattispecie una certa conseguenza giuridica. Orbene, si parla di ambito temporale di applicazione di una norma, ovvero di efficacia nel tempo, per riferirsi al momento in cui deve verificarsi la fattispecie prevista perché ne seguano quei dati effetti giuridici e non con riferimento al momento in cui una legge può essere applicata in sede giurisdizionale e/o amministrativa. In questo senso, si dice retroattiva una norma che riconnetta conseguenze ed effetti giuridici a fattispecie realizzati in un momento antecedente alla sua entrata in vigore.

Nell'ordinamento vigente, l'ambito temporale di applicazione delle leggi è fissato in via generale da almeno tre disposizioni. L'art. 11, primo comma, Preleggi che stabilisce che "la legge non dispone che per l'avvenire: essa non ha effetto retroattivo". L'art. 2, primo comma, C.P., che prevede che "nessuno può essere punito per un fatto che, secondo la legge del tempo in cui fu commesso, non costituiva reato". L'art. 25, secondo comma, Cost., che dispone che "nessuno può essere punito se non in forza di una legge che sia entrata in vigore prima del fatto commesso".

Dall'esame delle disposizioni che precedono emerge che, sotto il profilo del contenuto, mentre l'art. 11 Preleggi si riferisce alle leggi in generale, le altre due richiamate disposizioni si riferiscono esclusivamente alle leggi penali: l'art. 11 sancisce il principio di irretroattività della legge, mentre gli altri due articoli enunciano il principio della irretroattività della legge penale. Va poi notato, sotto il profilo dell'efficacia, che mentre l'art. 11 Preleggi e l'art. 2 c.p. sono di rango legislativo ed hanno forza di legge, l'art. 25 Cost., è norma di rango costituzionale e come tale gerarchicamente superiore.

In definitiva il principio generale di irretroattività è di carattere legislativo, mentre quello della irretroattività della legge penale è principio

L'art. 15 delle Preleggi, insomma, costituisce applicazione del criterio cronologico di risoluzione delle antinomie: "lex posterior derogat legi priori". Tuttavia, appare opportuno segnalare che tale criterio non è di generale applicazione; esso infatti non trova applicazione in almeno tre circostanze: 1. quando le norme confliggenti siano disposte su distinti livelli gerarchici dell'ordinamento, nel qual caso la norma gerarchicamente sovraordinata deve essere preferita indipendentemente dalla successione cronologica; 2. quando la norma antecedente abbia carattere di specialità o eccezionalità. In questa ipotesi, infatti, non subisce effetto abrogativo da una norma successiva, anche di medesimo rango, che non abbia quei caratteri (lex posterior generalis non derogat priori speciali). Tuttavia, anche questo meccanismo non trova alcun fondamento positivo nel nostro ordinamento e secondo la Corte Costituzionale (sent. N. 29/76) ha soltanto carattere presuntivo, nel senso che deve essere applicato soltanto quando non risulti una diversa volontà legislativa; 3. infine, quando la competenza a disciplinare una certa materia è costituzionalmente riservata ad una fonte determinata. In questa situazione le norme provenienti da questa fonte prevalgono, in quella materia, su quelle eventualmente dettate anche successivamente da fonti diverse, la quali, addirittura, costituiscono violazione della riserva disposta dalla Costituzione e come tali sono incostituzionali ed invalide.

Nel linguaggio comune si parla anche di abrogazione innominata e con questo termine ci si riferisce al caso, tutt'altro che infrequente, in cui disposizioni abrogatrici si esprimano senza identificare il loro oggetto con espressioni del tipo: "sono abrogate tutte le norme incompatibili con la presente legge".

Tali formule, com'è palese, non vertono su specifiche disposizioni previgenti, ma solo su norme non identificate. Tale forma di abrogazione ha solo l'apparenza dell'abrogazione espressa e finisce invece per avere l'effetto medesimo dell'abrogazione tacita. Trattasi, cioè, di espressioni ridondanti che si risolvono in iterazioni del principio della "lex posterior" già fissato nell'art. 15 Preleggi.

Fenomeno simile all'abrogazione è quello derivante dalla dichiarazione di illegittimità costituzionale delle leggi o degli altri atti aventi forza di legge ad opera della Corte Costituzionale. La differenza consiste nel fatto che mentre l'abrogazione opera con efficacia ex nunc, l'annullamento costituzionale opera con efficacia retroattiva ex tunc. Le norme dichiarate incostituzionali non possono avere applicazione dal

costituzionale. Insomma, una legge può validamente disporre in maniera difforme da tale principio soltanto quando non sia una legge penale.

Ovviamente nulla impedisce che una legge connetta ad una fattispecie realizzatasi anteriormente alla sua entrata in vigore una conseguenza favorevole o comunque l'acquisizione di vantaggi. Una legge retroattiva viene percepita come ingiusta, al contrario, quando connetta a fattispecie anteriori conseguenze svantaggiose o negative. Tuttavia, al di fuori della materia penale, l'irretroattività non ha rango costituzionale, anche se il principio è riconosciuto come fondamento dello stato di diritto, come elemento essenziale di civiltà giuridica e 'condicio sine qua non' di certezza del diritto. In altri termini, il principio non vincola il legislatore che può derogarvi, sia pure eccezionalmente ed in presenza di ragioni giustificatrici. Il principio è rivolto al giudice quale organo dell'applicazione. Questi è tenuto ad applicare le leggi soltanto a fattispecie realizzate dopo la loro entrata in vigore, ogni volta che non sia disposto diversamente.

Nell'ambito dell'efficacia temporale delle fonti si pone il problema della cosiddetta interpretazione autentica. Si dice, in generale, autentica quell'interpretazione che sia compiuta dallo stesso autore del documento interpretato. Interpretazione autentica della legge significa, allora, che una legge successiva dica quale sia il significato da attribuire ad altra legge precedente.

Nel nostro ordinamento più volte la Corte Costituzionale ha riconosciuto le legittimità delle leggi interpretative, purché queste siano effettivamente tali e cioè si fondino su contrastanti interpretazioni derivanti dalla pratica applicazione e non costituiscano, invece, uno strumento surrettizio per superare il limite della irretroattività. Infatti, si riconosce pacificamente che leggi interpretative abbiano efficacia retroattiva, risolvendosi nella attribuzione di univoco significato ad altra legge preesistente, all'efficacia, anche temporale, della quale quindi si riconnettono. Insomma non creano nuovo diritto ma si limitano a chiarire il significato di un diritto già esistente, il quale deve essere conseguentemente applicato nel modo dato e stabilito dalla nuova legge.

