

DISEGNO DI LEGGE

d'iniziativa dei senatori **BOMPIANI, SCLAVI, PARRINO, FIMOGNARI, JERVOLINO RUSSO, TRIGLIA, FONTANA, MELOTTO, RIGGIO, CECCATELLI, FOSCHI, MELANDRI, RUFFINO, BOGGIO, CONDORELLI, MEZZAPESA, BERNASSOLA, DELLA PORTA e MIROGLIO**

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 26 OTTOBRE 1983

Norme sulla sperimentazione clinica di prodotti farmaceutici

ONOREVOLI SENATORI. — Nella precedente legislatura, il Gruppo dei senatori democratico-cristiani della Commissione igiene e sanità presentò un disegno di legge (Del Nero ed altri, Senato 1551, comunicato alla Presidenza il 5 agosto 1981), inteso a riformare profondamente la normativa vigente sulla sperimentazione clinica dei farmaci.

Assegnato alla Commissione igiene e sanità in sede referente, congiuntamente al disegno di legge n. 89 dei senatori Pittella e Ferralasco, presentato il 4 luglio 1979, dal titolo « Istituzione presso gli ospedali regionali di una Commissione per la sperimentazione clinica », il disegno di legge fu discusso nelle sedute del 3 e 24 febbraio 1982; costituitasi successivamente una sottocommissione, l'elaborato subì notevole rimaneggiamento, anche in rapporto a contributi derivanti da riunioni informali con esperti.

Lo scioglimento anticipato delle Camere ha impedito che il testo — elaborato dalla sottocommissione con largo margine di avvicinamento delle posizioni emerse fra i singoli commissari — potesse essere presentato all'attenzione della Commissione plenaria per il definitivo giudizio di merito.

Poichè riteniamo che l'argomento rivesta notevole importanza, e che il tempo trascorso abbia ulteriormente valorizzato (e non attenuato) gli elementi di giudizio che ci avevano indotti a promuovere l'iniziativa di riforma delle norme per la sperimentazione clinica dei farmaci, ci sembra opportuno all'inizio della IX legislatura riproporre all'attenzione dei colleghi un testo che tenga conto non solamente della nostra proposta originale, ma anche di quelle elaborazioni che il nostro Gruppo politico — assieme a colleghi appartenenti al Parti-

to socialdemocratico — ha ritenuto di accogliere in sede di sottocommissione.

Prima di procedere ad una breve illustrazione del disegno di legge ci sembra utile premettere alcune considerazioni generali, in particolare sui seguenti aspetti:

1) motivi che stimolano provvedimenti atti a facilitare la ricerca farmacologica in Italia;

2) rapporti intercorrenti fra « sperimentatore » e « soggetto sottoposto all'esperimento », sotto il profilo etico-giuridico;

3) la sperimentazione farmacologico-clinica nel diritto comunitario europeo;

4) evoluzione della normativa nazionale in argomento.

Sarà in tal modo più agevole inquadrare il significato dell'iniziativa legislativa che assumiamo.

I - NECESSITÀ DI INCREMENTARE LA RICERCA FARMACOLOGICO-CLINICA IN ITALIA

La materia di cui tratta il presente disegno ha sicuramente una forte rilevanza nei confronti della ricerca scientifica applicata al settore dei farmaci: ricerca che — ovviamente — costituisce elemento predominante per lo stesso sviluppo dell'industria farmaceutica nazionale. Infatti, la vitalità di questa industria dipende dal grado di innovazione che attraverso la ricerca può essere espresso. Sebbene la fase di « sperimentazione clinica del farmaco » non monopolizzi, ovviamente, tutto l'apporto che la ricerca può offrire a tale industria, è pur certo che, senza questa fase di « verifica clinica » dell'autonoma innovazione, l'industria farmaceutica nazionale si troverebbe condannata all'acquisizione di prodotti farmaceutici altrove già compiutamente sperimentati; ciò che l'obbligherebbe quantomeno all'onerosa politica di acquisto di brevetti, o all'assoluta dipendenza dalle « multinazionali ».

Tutto ciò produce, è evidente, un pericoloso effetto di « sudditanza » di un settore di attività economica che — all'opposto — ha tutte le caratteristiche per essere van-

taggiosamente sviluppato in un Paese industrializzato della nostra dimensione, purché si raggiunga una capacità competitiva internazionale.

Ricordiamo, a proposito, i seguenti elementi che caratterizzano l'industria farmaceutica e che testimoniano il « potenziale vantaggio » del nostro Paese ad impegnarsi seriamente in questo settore.

L'industria farmaceutica infatti è un settore:

a più alto valore aggiunto rispetto alla media industriale. L'incidenza del valore aggiunto sul fatturato è infatti del 48 per cento contro una media del 32 per cento dell'industria manifatturiera e 42 per cento dell'elettronica;

ad alta intensità di ricerca: contro una percentuale dell'8,86 per cento di spesa di ricerca nell'industria farmaceutica sta appena uno 0,61 per cento di incidenza nel campo dell'industria manifatturiera;

ad alta intensità e sviluppo di occupazione. Mentre negli ultimi undici anni l'occupazione farmaceutica è aumentata del 17,9 per cento (passando da 54.800 a 64.600 unità), quella dell'industria globale è diminuita del 6,5 per cento;

ad alta qualificazione professionale dell'occupazione stessa. Nel settore farmaceutico il 55,1 per cento degli occupati è costituito da tecnici laureati o diplomati, contro il 23,3 per cento dell'industria manifatturiera. Inoltre gli addetti alla ricerca nel settore farmaceutico costituiscono l'8,9 per cento del totale degli occupati, contro una percentuale dell'1,2 per cento nell'industria manifatturiera;

con una bilancia commerciale globale non lontana dal pareggio (che nel 1982 ha toccato la soglia dei 995 miliardi di esportazioni); nel campo delle specialità finite la bilancia è in attivo di 116 miliardi nel 1982 contro un disavanzo complessivo della bilancia commerciale italiana di 1.976 miliardi (1982);

con un tasso di sviluppo delle esportazioni tecnologiche (più 24,1 volte nel periodo 1970-1981) nettamente superiore al tasso

delle esportazioni tecnologiche complessive dell'Italia (più 20,8 volte) e ancor più del tasso di sviluppo delle importazioni tecnologiche farmaceutiche (più 5,24 volte);

con una percentuale di « principi attivi » di origine italiana nel contesto internazionale passata dal 5,36 per cento del periodo 1961-1965 al 9,33 per cento del periodo 1974-1977;

che ha caratteristiche particolarmente idonee a sostenere lo sviluppo dei Paesi più avanzati, come dimostra il peso che tale settore ha nella bilancia commerciale della Francia (0,6 miliardi di dollari in attivo), Germania (1 miliardo di dollari), Regno Unito (1,2 miliardi di dollari), USA (1,2 miliardi di dollari), Svizzera (1,2 miliardi di dollari). Per quasi tutti gli elencati Paesi invece le bilance globali restano passive;

con prospettive di sviluppo non vincolate da problemi di domanda mondiale. Secondo stime attendibili, nel 1990 la domanda mondiale di farmaci raddoppierà rispetto al 1980 (da 75 a 150 miliardi di dollari);

che ha visto, in definitiva, aumentare negli ultimi dodici anni tutte le variabili connesse con le esportazioni molto più del fatturato interno (fatturato interno più 5,6 volte; esportazioni totali dal 18,6 per cento al 27,2 per cento del fatturato interno; esportazioni tecnologiche più 24,12 volte; saldo della bilancia 116 miliardi nel 1982 pari al 33 per cento delle esportazioni del comparto) a dimostrazione di un processo di internazionalizzazione ormai avviato da tempo.

Tuttavia, perchè l'apporto potenziale dell'industria farmaceutica alla crescita economico-sociale del Paese assuma livelli più determinanti, è necessario che la competitività delle aziende cresca in modo più accelerato sotto la spinta di una più forte attività innovativa.

Se questa condizione sarà rapidamente soddisfatta l'industria farmaceutica italiana potrà acquisire una fetta rilevante della domanda mondiale emergente, fino a raggiun-

gere, secondo stime internazionali, fra un decennio un attivo nella bilancia commerciale anche di 2.500 miliardi di lire (attuali) e una occupazione aggiuntiva di circa 30.000 unità.

Per tutti questi motivi già il « piano della chimica fine », approvato con delibera CIPI del 6 maggio 1981, ha individuato nell'industria farmaceutica uno dei principali settori su cui puntare per lo sviluppo dell'industria e della ricerca italiana.

Orbene, la necessità di incrementare la ricerca farmaco-clinica in Italia è anche dimostrata dal fatto che molti dei nuovi prodotti introdotti nel nostro Paese dal 1975 al 1978 erano già in commercio in altri Paesi esteri, secondo quanto desumibile dalla tabella seguente:

TABELLA 1

Distribuzione all'estero dei nuovi farmaci introdotti in Italia dal 1975-1978

Numero dei paesi	Numero dei prodotti
2	6
3	7
4	15
5	7
6	10
7	15
8	1
9	9
10	4

È da rilevare inoltre che, nel corso del 1980, 367 prodotti hanno dimostrato la loro notorietà ai sensi della lettera d) dell'articolo 1 del decreto ministeriale 28 luglio 1977 (prodotti cioè già autorizzati o sperimentati all'estero ed introdotti in Italia ai fini della loro registrazione) mentre solo 32 prodotti corrispondevano alle caratteristiche di notorietà per le quali si esplicano

IX LEGISLATURA — DISEGNI DI LEGGE E RELAZIONI - DOCUMENTI

gli accertamenti di cui alla legge n. 519 sopra citata.

Infine, ricorderemo che, nel 1982, l'Italia ha esportato farmaci verso 164 Paesi e ne ha importati da 63 Paesi; ed è vero che il 65 per cento delle esportazioni è diretto verso Paesi industrializzati — ciò che dimostra il buon livello qualitativo della produzione italiana — ma è anche vero che, nonostante il forte impegno sviluppato dall'industria farmaceutica — se paragonato a quello di altri settori di attività industriale — in attività di ricerca (nel 1979 l'incidenza percentuale della spesa di ricerca sul fatturato per l'in-

dustria farmaceutica era dell'8,86 per cento contro lo 0,67 del complesso dell'attività industriale), rimane pur sempre limitato il quoziente di spesa per ricerca farmaceutica sul fatturato farmaceutico interno del nostro Paese se rapportato a quello di altri Paesi industrializzati (vedi tabella 2).

In definitiva, pur evidenziando una situazione non certamente « negativa » di questo settore industriale, e pur registrando elementi di potenzialità inespressi, si deve concludere che — attualmente — siamo in una situazione di un certo periodo, che può aggravarsi ove non concorrano provvedimenti di varia natura a facilitare l'attività promo-

TABELLA 2

CONFRONTI INTERNAZIONALI - SPESA PER RICERCA FARMACEUTICA - 1981

Paesi	Spesa per ricerca		Indice: Italia = 100
	Spesa (miliardi di lire)	% sul fatturato farmaceutico interno	% di spesa ricerca su fatturato
Italia	243,4	8,8	100,00
Francia	408,0	10,5	119,32
Germania	955,0	19,8	225,00
Regno Unito	685,2	27,2	314,77
Olanda	75,2	15,0	170,45
Belgio	58,9	10,2	115,91
Danimarca	32,1	11,0	125,00
Svezia	96,6	22,0	250,00
Finlandia	9,0	10,0	113,64
Norvegia	4,3	9,8	111,36
Svizzera (stima 1980) .	572,0	—	—
USA	2.152,8	19,3	219,31
Giappone	1.200,5	6,6	75,00

Fonti: Per spesa di ricerca: Associazioni di categoria.
Per fatturato interno: Statistiche di mercato.

zionale, che — lo ripetiamo — è in larga misura legata alle attività di ricerca.

Ci si può chiedere, peraltro, se nel nostro Paese sia tuttora carente quella serie di interventi pubblici a sostegno della ricerca industriale nel campo del farmaco, che consentano — come avviene in altri Paesi — di ottenere risultati più competitivi rispetto ai nostri in termini di « innovazione farmacologica » (« nuovi farmaci »).

La risposta a questo quesito è difficile a darsi; ma se ci si limita a chiedersi se il « dispositivo » legislativo sin qui predisposto sia sufficiente, allora la risposta può essere più agevole.

Poichè la ricerca industriale del settore farmacologico si giova della presenza di una forte « ricerca di base » e di una altrettanto valida « ricerca finalizzata », si può convenire che iniziative in questo senso non mancano nel programma italiano, e possono — globalmente considerate — essere giudicate sufficienti.

Alcune di esse hanno valore « indiretto », ma a forte ricaduta « potenziale » sulla promozione del settore farmaceutico: ricerca biomedico-scientifica universitaria con fondi del Ministero della pubblica istruzione; ricerca di carattere sanitario per progetti del centro studi del Ministero della sanità; attività agli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico; attività di centri ed organi propri del CNR.

Altre hanno valore di interventi diretti, e cioè di iniziative pubbliche alle quali partecipa in modo diretto l'industria farmaceutica, o che comunque trovano l'industria farmaceutica beneficiaria diretta dei risultati ottenuti: annoveriamo fra queste i progetti finalizzati del CNR relativi alla « crescita neoplastica », al « controllo delle malattie da infezione », al progetto « ingegneria genetica e basi molecolari delle malattie genetiche », nonchè alle iniziative (in fase di studio presso gli uffici del Ministero per il coordinamento della ricerca scientifica e tecnologica) relative allo sviluppo di nuove tecnologie per la ricerca di nuovi farmaci; iniziative da finanziare con lo strumento del « contratto di ricerca » previsto dalla legge n. 46.

Riteniamo, però, che le stesse conclusioni non valgano per una « ricerca industriale applicata a specifici problemi » nel settore dei farmaci, ed anche per la « sperimentazione clinica » dei farmaci. In questi settori, riteniamo che gli strumenti legislativi debbano essere migliorati.

Al termine di questo rapido esame si può dunque concludere che:

1) non mancano gli strumenti operativi per intensificare la ricerca biomedica di base, che può interessare anche il settore dei farmaci;

2) v'è una crescente esigenza di promuovere una ricerca biomedico-farmacologica applicativa « autonoma », per consentire al nostro Paese quanto meno di « mantenere » (se non di elevare) quella posizione raggiunta nell'ambito dei Paesi industrializzati, ove si svolge una intensissima ricerca nel settore farmacologico sperimentale e clinico, anche al fine di non appesantire la dipendenza economica verso l'estero;

3) ogni problema della ricerca farmacologica industriale è collegato all'« aspetto clinico », e cioè quello della fase di « sperimentazione » del nuovo ritrovato sull'individuo umano.

Questo aspetto che — fatalmente — si incontra in questo tipo di attività industriale va, ora, messo brevemente a fuoco nelle sue caratteristiche di specificità.

II - RAPPORTI INTERCORRENTI FRA SPERIMENTATORE E SOGGETTO SOTTOPOSTO ALL'ESPERIMENTO, SOTTO IL PROFILO ETICO-GIURIDICO

Restringendo l'esposizione di una materia complessa ai soli fini che ci interessano, sarà utile premettere che il problema si presenta sotto una duplice angolazione:

a) della posizione etica e giuridica in cui si trova colui che si sottopone all'esperimento e del rapporto che si stabilisce fra lui e lo sperimentatore;

b) del profilo etico-giuridico caratteristico dello sperimentatore nei confronti di colui che è sottoposto all'esperimento.

I principi giuridici che si incontrano sono sostanzialmente quattro:

- 1) diritto alla « tutela della salute »;
- 2) diritto alla « integrità fisica » e correlato diritto alla « disponibilità del proprio corpo »;
- 3) diritto all'accettazione-rifiuto consapevole (consenso informato);
- 4) definizione giuridico-etica del rapporto sperimentatore-soggetto sottoposto.

Ovviamente, anche altre categorie giuridiche potrebbero venire in causa, in casi particolari.

È evidente, comunque, che questi principi esercitano effetti su ambedue i membri del binomio « sperimentatore-soggetto sottoposto »; effetti che si allargano ormai alla sfera più vasta della « collettività ».

In forma molto sintetica, ci proponiamo di esaminare la natura di questi diritti e le conseguenze che ne derivano per il problema che ci interessa.

Il diritto alla « tutela della salute » si è sviluppato, nella società moderna, in forma sempre più estesa e giuridicamente vincolante.

Anche nel nostro Paese, derivandone i fondamenti dall'articolo 32, primo comma, della Costituzione, il concetto di salute come « fondamentale diritto dell'individuo ed interesse della comunità » si è espanso sino a comprendere non solamente lo stato di « integrità fisica » ed il relativo principio di diritto, che tutela la persona sotto il profilo di un valore essenziale, ma a comprendere anche lo « stato di benessere » collegato ad un'armonia di espressione fra fattori individuali (età, malattie, sesso, eccetera) e fattori ambientali e sociali. La configurabilità della salute come « diritto soggettivo » strettamente inerente alla persona è ammessa in modo sempre più aperto ed esplicito sul piano giurisprudenziale, e, in parallelo, si accentua il risalto che la legge ed il costume conferiscono alla collettività (in definitiva allo Stato) per la promozione di questo « bene » della persona e per assumere la « tutela » in forma sociale.

In ogni caso va affermato che questa « tutela » non rappresenta un diritto della comunità.

Occorre riconoscere — inoltre — che « salute individuale » non strettamente si identifica con « integrità fisica individuale ». Vi è una gerarchia di valori che pongono (da tempo) la salute come preminente sull'integrità: ad esempio il sacrificio della parte a vantaggio del tutto (purché tale sacrificio sia obiettivamente necessario) è principio che, nell'ambito dell'individuo, si applica dall'inizio della pratica chirurgica.

L'evoluzione della normativa, in parallelo con il variare del « sentimento comune », ha messo in evidenza che, a condizione che non venga disatteso il valore della « salute », il principio dell'integrità fisica non è inviolabile ma può subire rilevanti attenuazioni anche ove non ricorra un bene diretto ed immediato per la salute del soggetto, ma un « bene traslato » (psichico, affettivo, morale, eccetera) tanto più se inquadrabile nel principio di solidarietà sociale.

Ma la preminenza del principio di solidarietà su quello della tutela della integrità fisica non può debordare dai limiti dovuti al rispetto della persona umana, incidendo sull'integrità fisica dell'individuo in mancanza del consenso. In questa fattispecie può inquadrarsi anche l'attività di « sperimentazione » scientifica, cui non può negarsi il fine di solidarietà sociale (se correttamente impostata) ma che a sua volta, comportando rischi potenziali per l'integrità fisica del soggetto, deve sottoporsi alla previa manifestazione del consenso di colui che è sottoposto all'esperimento. Così impostato il ragionamento, è possibile esaminare alcuni aspetti più specifici dei due « punti chiave »: la « disponibilità del proprio corpo » (come principio speculare al diritto all'integrità fisica) e la tematica giuridica del « consenso informato ».

Disponibilità del proprio corpo

Di per sé il principio della « disponibilità » del proprio corpo a fini di progresso scientifico e di utilità per la comunità sembra così scontato che tutte le norme eti-

che e giuridiche si preoccupano solo di contenerne i limiti: in tal modo rafforzano il principio generale della disponibilità, ma fissano norme di garanzia affinché non vengano lesi diritti imprescindibili della persona.

Nel diritto italiano, questo è valido:

a) per l'articolo 50 del codice penale, sul « consenso dell'avente diritto », che sancisce la disponibilità non certo della vita (l'omicidio del consenziente è punito a norma dell'articolo 579 del codice penale) ma della incolumità e sanità personali, attribuendo efficacia discriminante al consenso del soggetto passivo qualora la lesione non offenda altri interessi del pari non disponibili;

b) per l'articolo 5 del codice civile, ove gli atti di disposizione del proprio corpo sono non punibili in assoluto, ma rigorosamente disciplinati;

c) per l'articolo 728 del codice penale, sul « trattamento idoneo a sopprimere la coscienza e la volontà altrui », ove appare chiaramente prevista l'efficacia discriminante dello « scopo scientifico » (oltre che di « cura »);

d) nei disposti sulla registrazione delle specialità medicinali (articolo 162 del testo unico delle leggi sanitarie; articolo 14 del regio decreto 3 marzo 1927, n. 478) ove l'obbligo che la domanda di registrazione sia corredata dalla idonea documentazione della sperimentazione scientifica clinica costituisce l'ammissione che la sperimentazione clinica sull'uomo è indispensabile.

Infine va ricordato che lo stesso articolo 32 della Costituzione, secondo comma, è stato formulato proprio in previsione della necessità della sperimentazione sull'uomo, ma con l'intendimento di vietare esperimenti scientifici sul corpo umano che non siano volontariamente accettati dal paziente (fissando cioè il principio della inammissibilità etico-giuridica della « cavia umana »), con esclusione tuttavia dei trattamenti sanitari che siano resi obbligatori per legge nell'interesse pubblico, sempre che

non siano violati i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

Ciò premesso, è però vero che il « principio » della disponibilità del proprio corpo ha limiti diversi a seconda delle circostanze.

È necessario puntualizzare le diversità esistenti fra contenuti di « sperimentazione biologica e non terapeutica » sull'uomo e contenuti di « sperimentazione clinico-terapeutica »: nella prima non ricorrendo alcun interesse personale attuale o futuro del soggetto passivo dell'esperimento; nella seconda ravvisandosi un interesse personale, per lo più diretto ed in atto, ma talvolta anche a distanza, del soggetto stesso (rimanendo ovviamente implicita la possibilità di una generalizzazione ad altri della utilità conseguita).

Non si può negare, in assoluto, che le diverse finalità che danno luogo alla classificazione spesso risultino fra loro correlate ed interdipendenti; ma è sembrato utile in dottrina e soprattutto nell'applicazione medico-legale insistere nella distinzione, poichè notevolmente diverse sono le conseguenze derivanti.

Seguendo De Vincentis e Zangani, si può riconoscere infatti che:

1) quando viene meno l'interesse personale e diretto del soggetto passivo, la disponibilità (da parte di quest'ultimo) del proprio corpo a fine sperimentale appare disciplinata da alcune norme legislative che limitano in misura rilevante la « portata » dell'articolo 50 del codice penale sul consenso dell'avente diritto: in tali casi e sulla base del principio di una visione unitaria dell'ordinamento giuridico, la capacità di disporre, di cui si tratta, andrebbe desunta non solo dalla legge penale, ma pure da ogni altro « ramo del diritto, privato e pubblico, scritto e consuetudinario ».

In definitiva, l'esperimento « scientifico » o « biologico » o « non-terapeutico » sull'uomo sarebbe da ritenere giuridicamente illecito, e l'operatore potrebbe risponderne in sede penale (eventualmente, con la circo-

stanza attenuante prevista nell'articolo 62, numero 1, dell'aver agito « per motivi di particolare valore morale e sociale »), nei casi seguenti:

a) quando venga espletato senza (o perfino contro) il consenso del soggetto passivo od ove tale consenso risulti « non valido » per incapacità naturale o legale o perchè estorto con violenza, minaccia, o suggestione o carpito con inganno;

b) nonostante il valido consenso del soggetto stesso: se sia contrario « alla legge », « all'ordine pubblico », o al « buon costume »;

c) qualora produca « una diminuzione permanente dell'integrità fisica » (espressione da intendersi, a nostro parere, in senso lato, comprensivo pure dell'« integrità psichica »), cioè una menomazione dell'integrità personale non solo a carattere « permanente » — nell'accezione medico-legale corretta del termine — ma anche con riflessi funzionali dannosi ed apprezzabili;

d) ove — a prescindere da ogni danno permanente e di cui sopra — dal fatto derivi una fenomenologia di natura od entità tale da realizzare (nella valutazione penalistica) un delitto di lesione personale punibile non a querela dell'offeso, bensì d'ufficio: quindi, nell'ipotesi « dolosa » (quanto mai rara, invero, nella pratica sperimentale), una malattia che superi il decimo giorno; in quella « colposa », una malattia che superi il quarantesimo giorno; in entrambe le ipotesi, una malattia che metta in pericolo la vita oppure un'incapacità d'attendere alle ordinarie occupazioni per un tempo superiore ai quaranta giorni od infine (se la persona offesa è una donna incinta) l'acceleramento del parto o l'aborto non voluto.

La sperimentazione « scientifica » andrebbe dunque mantenuta nei limiti dell'articolo 5 del codice civile e del fatto penalmente perseguibile a querela del lesso; è da precisare, tuttavia, e lo vedremo meglio in seguito, che pure entro questi limiti potrà realizzarsi — ove l'operatore non rispetti alcune premesse essenziali d'ordine etico-professionale — una condotta censurabile

(se non sul piano giuridico, su quello deontologico);

2) invece, nel caso in cui ricorra l'interesse personale e diretto (ossia, l'esperimento risulta promosso dal fine di un vantaggio tangibile per la vita, per la salute o per l'integrità del soggetto passivo), la disciplina di cui all'articolo 5 del codice civile e del delitto di lesione punibile d'ufficio non appare più vincolante. Cioè, quando si ravvisi la giusta causa di ordine sanitario (identificabile ma non sempre — si pensi, ad esempio, alla sperimentazione nell'ambito della chirurgia estetica — con lo « stato di necessità »), è consentito superare i limiti sinora discussi; anzi, il pericolo attuale di un danno grave alla persona (specie se di morte), non altrimenti evitabile, rende a volte superfluo perfino il consenso dell'avente diritto, qualora — beninteso — il « fatto sia proporzionato al pericolo medesimo ».

In eventualità del genere, quindi, il preminente e contingente interesse « clinico » (« terapeutico » o meno) consente ampie possibilità di azione sperimentale, soprattutto se il « caso » appaia non diversamente trattabile; però, dovranno comunque essere rispettate — da parte dell'operatore — quelle premesse fondamentali di natura etica sopra accennate, la violazione delle quali potrà agevolmente realizzare una condotta professionale non solo censurabile sul piano deontologico, ma anche giuridicamente illecita.

Il « consenso informato »

Il diritto all'accettazione-rifiuto consapevole (consenso informato) deriva, nella materia in esame, dallo stesso diritto all'integrità fisica che si impone, per la sua forza, a qualsiasi altro interesse privato o collettivo e si inquadra nel principio generale (e costituzionale) del rispetto della persona umana. Il « consenso » permette di porre in atto il diritto alla disponibilità del proprio corpo, sia pure nei limiti oggettivi innanzi ricordati, e permette, anche in presenza di causa di solidarietà sociale di alto va-

lore, di spingere il principio della disponibilità sino al limite della diminuzione permanente della integrità fisica. Non si potrebbe pervenire alla « donazione di organo » fra viventi, se non ricorressero queste condizioni giuridiche: ma è chiaro che, allorchè trattasi di attività « sperimentale » e non chiaramente terapeutica (terapeutico è il caso dei trapianti sopra accennati) deve essere valutato caso per caso il bilanciamento fra questi principi.

Per consenso informato non si intende, ovviamente, il generico stato d'animo con il quale il paziente si affida alle cure del medico, in base al solo « rapporto fiduciario », fondamento peraltro sostanziale delle professioni (e della medica in particolare), ma un momento di valutazione ancora gravato da margini di imprevedibilità: valutazione non lasciata alla discrezionalità dello « sperimentatore ».

La questione se il consenso informato sia necessario anche di fronte alla « sperimentazione terapeutica » deve essere risolta affermativamente nella fase farmacodinamica (cioè iniziale e con alto margine di imprevedibilità del risultato) ma la necessità di un esplicito consenso informato subisce molte attenuazioni nella fase di « sperimentazione allargata » (o generalizzata secondo Polli), ove il quoziente di imprevedibilità del risultato, o di rischio, è molto limitato, proprio per effetto del superamento delle fasi sperimentali precedenti.

Le obiezioni classiche che vengono all'uso obbligatorio e generalizzato del « consenso informato » sono le seguenti:

1) non esiste mai la possibilità di rendere edotto completamente il paziente del significato e del limite di pericolosità prevedibile dell'esperimento, trattandosi di materia « tecnica »;

2) l'informazione circostanziata sui « rischi » è contraria agli stessi interessi del paziente malato, in quanto può renderlo edotto della gravità del male, non apprezzata in talune circostanze, e comunque pregiudicare, assieme all'esperimento, gli interessi terapeutici dello stato del paziente ingenerando in lui ansia o dannosi rifiuti.

Si tratta di obiezioni che, se anche hanno qualche fondamento, non inficiano il principio del riconosciuto diritto del malato a conoscere la verità sulle proprie condizioni di salute, ed a tutelare in proprio, sia pure nel « dialogo » con l'esperto, i principi della disponibilità del proprio corpo e dell'integrità fisica.

L'ipotesi di un « consenso presunto » può valere solo nel caso di necessità, allorchè la drammaticità delle situazioni imponga il rapido agire: dove ricorra, come già è stato detto, il pericolo di un danno grave alla persona non evitabile con i trattamenti terapeutici già noti (o perchè inesistenti, o perchè inefficaci) ed allorchè si ritenga, con elementi di fondatezza, che i rischi della sperimentazione siano inferiori ai potenziali benefici per via diretta per il paziente; e solo in via mediata anche per il progresso della scienza medica.

L'esistenza di un diritto a « non farsi guarire » che viene riconosciuto in dottrina (Mortati, Cherubini, Sandulli, Luciani, eccetera) confligge, ovviamente, con quanto sopra esposto, applicandosi soprattutto in caso di « cure rischiose » o dall'esito imprevedibile. Comunque, deve essere un diritto consapevolmente ed esplicitamente « affermato »: in caso contrario, vale per il medico la norma etica del « fare tutto il possibile », per fine di conseguire la salvezza del malato, anche se ciò implicasse l'uso di mezzi terapeutici inusuali e dagli effetti non del tutto prevedibili; questi ultimi impiegati sempre nei limiti dello « stato di necessità » innanzi indicato.

Il principio del « consenso informato », sviluppato soprattutto dalla giurisprudenza anglosassone, comporta la definizione dei limiti della sua spontaneità (requisito di libertà nei confronti di coercizione, istigazione, pressione od anche suggestione) e della consapevolezza dei contenuti verso i quali è stato offerto: in caso contrario, si produrrebbe la circostanza del « vizio di volontà » del soggetto, e di riflesso potrebbero determinarsi gli estremi del dolo dello sperimentatore se le informazioni erogate fossero intenzionalmente reticenti o false.

Di seguito, ne derivano anche i problemi del risarcimento del danno. Per la validità del consenso è necessaria anche la capacità di agire del soggetto: dunque la « maggiore età » ed il non trovarsi nelle condizioni di incapacità previste dal codice: principio questo che, tutelando la dignità della persona umana », trova superamento solo nell'accennato « stato di necessità ».

Infine, va ricordato che il « consenso informato », nella espressione giuridica così piena, può venire a conflitto con « tecniche sperimentali » che sotto alcuni aspetti potrebbero rendersi necessarie per far assumere la prova a dignità scientifica. Ciò vale soprattutto per le sperimentazioni condotte secondo schemi di randomizzazione, con somministrazione di farmaco o di placebo e mediante accesso al protocollo del tutto casuale, secondo il metodo del « cieco semplice » o del « doppio cieco ».

Queste prove possono rendersi necessarie allorché i margini di efficacia del trattamento siano difficilmente definibili. Il consenso informato può oggettivamente essere un ostacolo all'impiego di queste tecniche, che dovrebbero superare il soggettivismo delle valutazioni del risultato: e poichè il « malato » difficilmente darebbe il suo consenso in un esperimento nel quale egli, bisognoso di trattamento, sa che potrebbe anche, casualmente, rientrare nel gruppo dei « non trattati », molti ricercatori clinici rifiutano *a priori* questo tipo di confronto fra « farmaco » e « placebo » impostando l'esperimento sul binomio « farmaco sperimentale » - « farmaco già noto », il che è tutt'altra cosa sul piano etico ed anche giuridico, pur presentandosi egualmente i problemi del « consenso informato ».

Etica professionale della sperimentazione sull'uomo

Ai principi giuridici innanzi ricordati fanno riscontro, in modo si direbbe speculare, i principi etico-deontologici che si applicano allo « sperimentatore ».

Negli ultimi decenni sono stati elaborati documenti precisi, e si è sviluppata in

parallelo, una profonda attività di ripensamento sulla « eticità » dei procedimenti sperimentali condotti sull'uomo: ne fanno testimonianza il codice medico di Norimberga (1947); la Dichiarazione di Helsinki (approvata alla 18ª assemblea medica mondiale nel 1964); la Carta di Venezia (1969) relativa alla sperimentazione farmacologica sull'uomo; la Carta del malato in ospedale (adottata dal Comitato ospedaliero per la Comunità economica europea nel 1979) ed altri documenti ancora.

Inoltre, i codici di deontologia medica delle Associazioni nazionali mediche di pressochè tutti i Paesi contengono norme esplicite a tutela dei diritti della persona nel corso di sperimentazioni terapeutiche o non terapeutiche.

Dall'insieme di questi documenti, si può concludere che, sul piano etico-deontologico, la materia è ben « codificata ». Ovviamente, ciò non impedisce la possibilità di violazione delle norme etiche e deontologiche: ed è proprio per questo motivo (e per taluni ricorrenti abusi peraltro rari), che vengono proposte modalità per un più incisivo controllo pubblico sulla sperimentazione clinica dei farmaci, come in generale per ogni sperimentazione riguardante l'uomo.

In definitiva, seguendo Vignocchi (*Dir. Proc. Civ.* XXVI, 1972, p. 1557 e seg.), ogni tipo di sperimentazione, sia « terapeutica » che più propriamente « scientifica », dovrebbe corrispondere ai seguenti « canoni » deontologici:

1) l'esperienza su un essere umano deve rispettare i principi morali e scientifici che stanno alla base della medicina umana e deve essere preceduta da preliminari accertamenti in altre sedi di diverso ordine sperimentale, scientificamente valide;

2) l'esperienza deve essere effettuata da persone scientificamente qualificate e sotto la sorveglianza di un medico di alta competenza;

3) vi deve essere un proporzionato rapporto tra gli scopi prefissi ed i rischi della sperimentazione, da valutarsi mediamente;

4) deve essere usata una particolare prudenza nell'intraprendere esperimenti che possono comunque alterare la personalità del soggetto;

5) ai fini delle sperimentazioni, debbono essere tenute in particolare considerazione le caratteristiche del soggetto, con le più ampie garanzie nei casi di incapacità legale e naturale, nonché per gli individui deboli e malati (anche perchè non sempre il soggetto anormale è idoneo allo scopo) e per coloro che possono invece considerarsi sottoposti, per ragioni psicologiche ed ambientali, a condizionamenti e complessi di soggezione psichica e timori reverenziali.

III - IL DIRITTO COMUNITARIO E LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI. LA LIBERA CIRCOLAZIONE DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI E LE POSSIBILITÀ DI UNIFORMARE LE PROCEDURE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA A FINI DI REGISTRAZIONE

L'azione della Comunità europea importa « il riavvicinamento delle legislazioni nazionali nella misura necessaria al funzionamento del mercato comune » (articolo 3 del trattato istitutivo). Inoltre l'articolo 85 del trattato stesso stabilisce: « Sono incompatibili con il mercato comune e vietati tutti gli accordi fra Stati membri che abbiano per oggetto o per effetto di impedire, restringere o falsare il gioco della concorrenza all'interno del mercato comune ».

Questi principi, nel settore che ci interessa, sono stati tradotti dalla direttiva n. 65 del 26 gennaio 1965 (v. *Gazzetta Ufficiale* europea 9 febbraio 1965) e dalle successive nn. 318 e 319 del 20 maggio 1975.

In particolare, con la direttiva n. 318 del 20 maggio 1975, il Consiglio delle comunità europee invitava gli Stati membri ad adottare ogni utile disposizione affinché le informazioni ed i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale fossero forniti dagli interessati secondo comuni criteri indicati nell'allegato alla direttiva stessa. Nell'allegato venivano indicati i tipi di prove

fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche, le prove tossicologiche e farmacologiche, nonché le prove cliniche, i cui risultati dovevano accompagnare le informazioni ed i documenti succitati.

La direttiva n. 318 afferma che l'esecuzione delle prove cliniche e terapeutico-sperimentali deve essere sempre preceduta da prove tossicologiche e farmacologiche sufficienti condotte sull'animale e che dette prove, da effettuarsi sotto la forma di *controlled clinical trials* (prove cliniche controllate), saranno eseguite in una maniera che varierà da caso a caso e che dipenderà anche da considerazioni di carattere etico. Nessuna disposizione viene data in merito alla soluzione dei problemi medico-legali connessi con il consenso del soggetto sottoposto alla prova. In un punto della direttiva (cap. II, lettera B, della parte terza) ci si limita ad osservare che, di norma, le ricerche di questo genere debbono essere effettuate in un istituto di cura.

Con la direttiva n. 319, del medesimo anno 1975, la Comunità si preoccupava di fornire indicazioni agli Stati membri sulle procedure da osservare per formulare ed istruire le domande di autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali. Veniva inoltre istituito un apposito comitato per le specialità medicinali.

In data 28 novembre 1980 la Commissione delle Comunità europee presentava una relazione sul ravvicinamento delle legislazioni relative alle specialità medicinali, con due proposte: una « proposta di direttiva », tendente a modificare le tre precedenti direttive, ed una « proposta di raccomandazione in materia di sperimentazione delle specialità medicinali » ai fini della loro immissione in commercio.

La Commissione, infatti, ha ritenuto opportuno proporre un aggiornamento ed un completamento delle disposizioni contenute nelle direttive nn. 65 e 318, per seguire l'avanzamento della scienza, ed una modifica del capitolo terzo della direttiva n. 319 istitutiva del Comitato per le specialità medicinali.

La « proposta di direttiva », redatta dalla Commissione e presentata al Consiglio,

per l'analisi in data 4 dicembre 1980, ha carattere emendativo delle precedenti.

Per quanto concerne la direttiva n. 65, la principale modifica proposta riguarda l'introduzione della scheda tecnica che costituisce, in un certo senso, la fotografia della specialità medicinale autorizzata. Inoltre si propone il ricorso alla menzione sistematica della denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità. Questo per consentire ai medici ed ai farmacisti di riconoscere, tra le varie denominazioni speciali, l'identità effettiva dei prodotti.

In merito alle modifiche proposte alla direttiva n. 318, esse riguardano la prima parte dell'allegato relativa alle prove fisico-chimiche, biologiche e microbiologiche e viene introdotto lo studio di biodisponibilità e di mutagenesi per tener conto del grado di sviluppo delle conoscenze scientifiche.

Opportunamente la Commissione raccomanda che il capitolo II, punto a), della direttiva n. 65/65/CEE venga integrato come segue:

« La " Proposta di raccomandazione " del Consiglio, elaborata dalla Commissione, raccomanda agli Stati membri di provvedere affinché le sperimentazioni delle specialità medicinali ai fini della loro immissione in commercio siano eseguite e presentate conformemente ai principi ed alla metodologia delle note esplicative della direttiva n. 318, relativa alle norme e protocollo per l'esecuzione delle prove sui medicinali.

In vista di tale finalità la Commissione raccomanda agli Stati membri di controllare che i richiedenti di autorizzazioni all'immissione in commercio delle specialità medicinali rispettino, nel corso delle prove e nella presentazione dei risultati, i principi e la metodologia esposti nelle note esplicative emesse dalla Commissione stessa ed allegate alla raccomandazione ».

Fra gli « allegati » figura anche — come allegato sesto — una proposta di revisione delle norme (direttiva n. 75/318/CEE, parte III, capitolo II, lettera C), punto 2) relative alle associazioni di sostanze medicinali specializzate.

Poichè gran parte delle sperimentazioni cliniche attuali riguardano « proposte » di associazioni di farmaci noti, più che lo studio clinico di sostanze assolutamente nuove, il fatto è importante per l'analisi che stiamo conducendo.

Richiamate le « indicazioni » che giustificano l'associazione (base razionale della proposta e supposizione che i potenziali vantaggi superino i potenziali svantaggi), la nota distingue fra associazioni fisse (che corrispondono strettamente alle combinazioni di elementi di uso ormai corrente, a condizione che esse siano documentate in modo completo ed attendibile) e le associazioni che sono sostanzialmente nuove (sia perchè i farmaci in questione non vengono abitualmente associati perchè la composizione qualitativa è insolita, sia perchè uno dei componenti è del tutto nuovo).

Condotta la sperimentazione sugli animali, la nota raccomanda che tanto l'efficacia quanto l'innocuità di ogni associazione fissa di farmaci siano studiate anche nell'uomo. In certi casi per le associazioni di farmaci già noti saranno sufficienti dei dati bibliografici ben documentati. Sarà invece necessario procedere ad un esame clinico di una nuova associazione rispetto ad uno o più dei suoi componenti, allo scopo di determinare in che modo ciascuno di essi concorra al risultato finale.

La nota prosegue chiarendo fra l'altro che i principi che si applicano ai prodotti ad associazione fissa valgono anche per valutazioni di preparati costituiti da diversi medicinali da somministrare simultaneamente o successivamente (cioè alle « cure combinate »).

IV - LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI NELLA NORMATIVA ITALIANA

1) La fase precedente l'istituzione del Servizio sanitario nazionale.

Nell'argomento, le prime indicazioni sono desumibili dal testo unico delle leggi sanitarie (regio decreto 27 luglio 1934, n. 1265, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* del 9 agosto 1934, n. 186) che impone, all'articolo 162, l'obbligo di registrazione delle specialità me-

dicinali e stabilisce che è facoltà dei Ministeri di esaminare la composizione qualitativa e quantitativa nonché la sussistenza dei requisiti di purezza dei medicinali.

Per quanto concerne poi la vivisezione, lo stesso testo unico, all'articolo 24, pone la materia sotto la vigilanza del medico provinciale.

A distanza di molti anni è stata emanata la legge 7 agosto 1973, n. 519, modificativa di alcune attribuzioni dell'Istituto superiore di sanità.

Essa all'articolo 1, lettera l), attribuisce all'Istituto superiore di sanità il compito di provvedere all'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

Nel 1975, quindi, una circolare del Ministero della sanità (circolare n. 35 del 9 aprile 1975 « Accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, di cui all'articolo 1, lettera l) della legge 7 agosto 1973, n. 519 ») ha regolamentato le modalità dell'accertamento, rendendolo operativo come premessa indispensabile alla valutazione clinica dei nuovi farmaci.

Successivamente, due decreti ministeriali (del 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977) hanno definito in modo analitico dette modalità, precisando la documentazione scientifica richiesta a giustificazione della domanda di autorizzazione.

Con questo regolamento si precisa cosa deve intendersi per prodotto farmaceutico di nuova istituzione. Si afferma inoltre che per accertamento dell'innocuità di un prodotto farmaceutico prima della sperimentazione clinica sull'uomo si intende la valutazione del rapporto tra rischio prevedibile in base ai dati farmaco-tossicologici ed i benefici ipotizzabili in base ai dati della sperimentazione farmacologica ed alle ipotesi terapeutiche che vengono proposte.

Dopo essersi dilungato sulle caratteristiche della sperimentazione farmacologica e tossicologica, il regolamento conclude imponendo l'obbligo della indicazione di un programma generale della sperimentazione clinica che dovrà comprendere una descrizione

dello scopo del programma proposto ed una indicazione del tipo di sperimentazione, della casistica che verrà prescelta, dei criteri adottati per la posologia, delle modalità con cui verranno rilevati e valutati i risultati, delle misure che si intendono adottare a salvaguardia dei soggetti, del tipo di istituzione dove sarà eseguita la sperimentazione.

2) Le norme di indirizzo contenute nella legge istitutiva del Servizio sanitario nazionale.

Con legge 23 dicembre 1978, n. 833, il Parlamento italiano ha istituito il Servizio sanitario nazionale. Si tratta di una legge di vasta portata, detta anche « riforma sanitaria ». Nell'articolo 2, al n. 7, si afferma che fra gli obiettivi del Servizio sanitario nazionale vi è quello di stabilire « una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto ».

La stessa legge poi, nell'elencare le competenze amministrative riservate allo Stato, alla lettera c) parla della « produzione, registrazione, ricerca, sperimentazione, commercio ed informazione concernenti i prodotti chimici usati in medicina, i preparati farmaceutici, i preparati galenici, le specialità medicinali ».

Infine nell'articolo 9 della legge n. 833 vengono dettate alcune norme in merito al funzionamento dell'Istituto superiore di sanità.

Passando alla disciplina più specifica, la medesima legge stabilisce all'articolo 29 che, con legge dello Stato, sono dettate norme nel campo delle autorizzazioni, dei prezzi dei farmaci, della definizione delle modalità della sperimentazione clinica, della brevettabilità dei farmaci e dell'informazione scientifica.

Quest'articolo stabilisce anche che, con legge dello Stato, devono essere date norme « per l'individuazione dei presidi autorizzati e per la definizione delle modalità della sperimentazione clinica precedente l'autorizzazione all'ammissione in commercio ».

Si deve, pertanto, ritenere che tale norma programmatica abbia superata la precedente

normativa, che, invece, riposa quasi integralmente, per quanto concerne tale aspetto, su disposizioni di carattere regolamentare (citati decreti ministeriali del 28 luglio e 25 agosto 1977).

Si deve aggiungere, infine, che « formalmente » lo Stato italiano non ha ancora recepito — con legge votata dal Parlamento — la normativa comunitaria europea, che è comunque seguita nella prassi attraverso gli indicati strumenti regolamentari.

V - LA NOSTRA PROPOSTA

Abbiamo voluto richiamare i vari aspetti giuridici ed etici che sottendono il nostro disegno di legge. Desideriamo sottolineare, ora, la necessità di trovare un efficace punto di equilibrio fra esigenze diverse: della innovazione farmaceutica, intesa come « bene » non solamente per il sistema economico ma per lo sviluppo di più efficaci strumenti terapeutici; della ricerca farmacologica clinica (ineliminabile fase del progresso scientifico nel settore); del cittadino — inteso come destinatario dell'innovazione — del quale deve essere tutelata oggettivamente la salute ma al quale deve essere offerta la possibilità di partecipare con libera scelta (consenso informato) ad ogni sviluppo delle tecnologie terapeutiche.

Negli scorsi anni si sono verificati non pochi inconvenienti in questa delicata materia e fra questi la quasi assoluta paralisi della ricerca farmaco-tossicologica clinica « originale » nel nostro Paese.

La causa principale è stata attribuita ai tempi lunghi richiesti per l'evasione delle pratiche (S.B. Nicolis e A. Sardi). In tale studio, premesso che le ragioni etico-sociali alla base del pubblico controllo sui nuovi farmaci prima della sperimentazione sull'uomo sono incontestabili, si sottolinea la necessità che il controllo soddisfi criteri non solo di severità ma anche di efficienza, ivi compresi i tempi di realizzazione.

Viceversa i risultati dell'inchiesta, pur se riferiti ad un campione circoscritto, ma comunque rappresentativo, hanno dimostrato che il controllo pubblico sulla composizio-

ne e la innocuità dei farmaci di nuova istituzione, prima della loro sperimentazione sull'uomo, ha imposto tempi molto lunghi.

In proposito si afferma testualmente che « il fatto che in circa il 50 per cento dei casi esaminati l'accertamento abbia richiesto in media 17 mesi, e che nel rimanente 50 per cento un periodo variabile da 9 a 36 mesi non sia stato sufficiente per una decisione, pone il nostro Paese in una posizione assolutamente anormale rispetto agli altri paesi in cui la sperimentazione clinica dei farmaci è stata sottoposta a regolamentazione. Basti citare, a questo proposito, l'intervallo di 30 giorni adottato negli Stati Uniti come termine fra la notifica e l'inizio delle prove cliniche, a meno di intervento della FDA, o quello di 15 giorni adottato in Svezia con analoghi meccanismi. Questi tempi abnormemente prolungati danneggiano in misura drammatica qualunque programma di ricerca diretto alla scoperta di nuovi farmaci, e specificatamente la ricerca più innovativa, che è per definizione quella diretta a scoprire e sviluppare farmaci classificabili come « di nuova istituzione » e in particolare nuove molecole terapeuticamente utili. Il danno si ripercuote sui pazienti affetti da malattie per le quali i farmaci già disponibili non forniscono un trattamento soddisfacente; sull'industria farmaceutica più etica orientata verso la ricerca, e in particolare su quella nazionale; sulla bilancia dei pagamenti, in quanto favorisce la valutazione clinica in altri Paesi di farmaci potenzialmente scoperti nel nostro; e, infine, sulla ricerca medica nazionale, privandola di una importante funzione scientifica e sociale e riducendone il ruolo alla conferma di acquisizioni già ottenute altrove ».

Lo stato di disagio connesso all'impossibilità di ottenere in tempi ragionevoli l'autorizzazione alla sperimentazione clinica, nel nostro Paese, ha avuto come conseguenza negativa che le attività di ricerca venissero spostate all'estero, e ciò non solo da parte di aziende multinazionali, ma — cosa più grave — anche da parte di importanti complessi italiani.

Il fenomeno costituisce, oltretutto, un elemento di discriminazione, perchè mette in difficoltà le aziende che hanno minori strut-

ture e quindi non sono in grado di seguire l'esempio delle industrie più importanti.

D'altro lato, lo spostarsi della ricerca all'estero comporta un indubbio impoverimento culturale all'interno del nostro Paese, in quanto toglie ai ricercatori italiani, sia nel settore farmaceutico che in quello clinico, la possibilità di sperimentare farmaci veramente nuovi.

Ne è conseguito che un minor numero di domande sono via via pervenute ai nostri organi e la limitata casistica ha inciso in modo benefico sui tempi di attesa e istruttoria, abbreviandosi. A ciò si è aggiunta una « diversa mentalità » della pubblica Amministrazione, che ha interpretato meno restrittivamente le norme vigenti. Ma, pur migliorando negli ultimi tempi la prassi, resta l'esigenza di promuovere, al più presto, creando i favorevoli presupposti legislativi, un movimento di riflusso della tendenza a far emigrare le attività di ricerca e di fornire agli organi competenti inequivoci riferimenti normativi che, al di là di estemporanei canoni ermeneutici, valgano a fissare le linee di condotta obbligate sussidiate dalle necessarie strutture.

D'altro canto la legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, stabilisce all'articolo 29 che, con legge dello Stato, devono essere date norme « per l'individuazione dei presidi autorizzati e per la definizione delle modalità della sperimentazione clinica precedente l'autorizzazione all'ammissione in commercio ».

Come abbiamo già detto, riteniamo che tale norma programmatica abbia superato la precedente normativa, che, invece, riposa quasi integralmente, per quanto concerne tale aspetto, su disposizioni di carattere regolamentare (citati decreti ministeriali del 28 luglio e 25 agosto 1977).

Dalle considerazioni che precedono è scaturito il disegno di legge, che sottoponiamo all'esame e all'approvazione degli onorevoli senatori ed i cui punti salienti sono così riassumibili.

Nel titolo I sono riunite tutte le « definizioni ».

Articolo 1: definizione della sperimentazione clinica di prodotti farmaceutici ai fini

della loro registrazione e definizione di ricerca terapeutica.

Articolo 2: distinzione della sperimentazione clinica in varie fasi seguendo una logica che corrisponde sia ad una prassi razionalmente impostata, sia alle peculiarità del controllo pubblicistico legate alle diverse fasi sperimentali, affidate ad organi tecnici a ciò preposti dallo Stato. La distinzione in tre fasi, in luogo delle due fasi accolte nella normativa regolamentare precedente, corrisponde ad un momento di esplicita razionalizzazione della fase pilota e della fase clinica intermedia, le vere fasi cui compete la qualifica più stretta di « sperimentali » per prodotti di nuova istituzione.

Articolo 3: definizione di prodotto farmaceutico di nuova istituzione e di prodotto di non nuova istituzione.

Articolo 4: definizione di composizione di un medicinale e relativa verifica.

Articolo 5: definizione di accertamento di sicurezza di un medicinale preliminare alle prove cliniche (sicurezza nel senso di agibilità senza danno per il passaggio alla fase di verifica di effetto terapeutico).

Articolo 6: definizione di accertamento della sicurezza del medicinale preliminare alla sperimentazione in fase clinica intermedia (sicurezza nel senso di determinazione della ragionevole affidabilità del medicinale nel senso di una prospettiva terapeutica priva di danno).

Gli articoli 5 e 6 — ovviamente — mediante definizioni che possono anche non essere condivise alla lettera da tutti gli esperti, si richiamano alla necessità (peraltro ben condivisa da tutti) di tradurre le fasi di una sequenza sperimentale fortemente « dinamica », come è quella della valutazione clinica di un farmaco.

Nel titolo II sono contenute le norme e le procedure per le autorizzazioni.

L'articolo 7 detta norme per la procedura che regola l'autorizzazione della sperimentazione clinica in fase pilota. Il controllo da parte dell'Istituto superiore di sanità (tramite l'apposita commissione di cui all'articolo 8) viene esercitato con modalità e tempi ben stabiliti in un « dialogo » con la ditta proponente. Sono previste garanzie per

una corretta e separata gestione delle prove della fase preliminare e clinica intermedia (a tutela di colui che è sottoposto all'esperimento del prodotto, ed a tutela della ditta proponente contro giudizi distorti o « insabbiamenti » della pratica). È introdotto il principio del silenzio-consenso, che già è stato sperimentato in altri rami dell'Amministrazione pubblica come utile strumento di snellimento di procedure burocratiche.

Articolo 8: viene istituita e definita, nella composizione e nei compiti, la commissione attraverso la quale si esplica l'attività tecnica e di consulenza dell'Istituto superiore di sanità nei confronti del Ministro della sanità, nelle fasi di sperimentazione clinica pilota dei farmaci di nuova istituzione.

Articolo 9: sono indicate le procedure per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica in fase intermedia e allargata dei farmaci di nuova istituzione e per la « verifica » attraverso sperimentazione clinica di farmaci di non nuova istituzione, di cui si richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio in Italia, o si richiede una modifica nell'uso autorizzato. È previsto un meccanismo di garanzia contro un parere di diniego, formulato dalla commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici dei medicinali.

Articolo 10: si dà corso alla istituzione, per legge dello Stato, di una commissione da tempo operante presso il Ministero della sanità a seguito di decreto interministeriale (1° giugno 1979) e destinata all'accertamento dei requisiti tecnici delle specialità medicinali non ai fini della « autorizzazione » ad essere sperimentati in fase pilota, ma ai fini dell'autorizzazione al passaggio alla fase « clinica » vera e propria (intermedia e allargata) di sperimentazione per i prodotti di nuova istituzione e per quelli di non nuova istituzione, la cui « sperimentabilità » clinica ai fini della variazione della registrazione assume direttamente il carattere di sperimentazione allargata.

Questa commissione, inoltre, provvede alla valutazione dei rapporti periodici semestrali riguardanti le specialità medicinali di nuova registrazione, che opportunamente sono

stati previsti per il « monitoraggio » nel tempo dell'azione farmacologica (in senso lato: terapeutico, tossicologico ritardato, eccetera) soprattutto delle nuove molecole farmacologicamente attive.

La dibattuta questione se convenisse riunificare le « competenze » delle due commissioni in una sola, insediata presso l'Istituto superiore di sanità, è stata risolta dai proponenti a vantaggio delle due commissioni per i seguenti motivi:

- 1) prassi consolidata;
- 2) migliori garanzie di equità di giudizio nel sempre possibile « dialogo » fra le due commissioni;
- 3) praticità e snellimento delle procedure ottenibile in larga parte delle istruttorie di richiesta di autorizzazione (che riguardano farmaci già noti e impiegati all'estero).
- 4) carattere prevalentemente « clinico » che assumono la fase di sperimentazione intermedia e quella allargata, cui corrisponde una commissione a componente clinica più rappresentata e — ove necessario — più specializzata.

D'altra parte, la partecipazione di « tecnici » dell'Istituto superiore di sanità ai lavori della Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici delle specialità medicinali, già sancita in base all'articolo 6 del decreto del Ministro della sanità 28 luglio 1977, è ribadita nell'articolo in esame: in detto articolo si prevedono espressamente, ove utili, anche occasioni di lavoro congiunto delle due commissioni.

Il titolo III raggruppa una serie di articoli destinati alle norme della sperimentazione clinica vera e propria, in fase esecutiva.

Articolo 11: contiene le norme per la individuazione dei presidi autorizzati alla sperimentazione clinica dei farmaci (come prevista dall'articolo 29 della legge 23 dicembre 1978, n. 833); presidi che vengono identificati nelle sedi degli Istituti e dipartimenti clinici universitari, negli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (il cui impegno

nella ricerca clinica è ribadito dall'articolo 11 come « istituzionale ») e negli ospedali classificati idonei.

L'articolo 11 ribadisce pertanto ciò che potrebbe sembrare ovvio, e cioè l'estensione della disciplina generale prevista dal disegno di legge proposto anche agli istituti universitari ed a quelli di ricovero e cura a carattere scientifico; tuttavia stabilisce anche, in rapporto al carattere istituzionale della ricerca che in tali strutture si svolge, la competenza dei rispettivi organi di vigilanza (Ministero della pubblica istruzione e Ministero della sanità) a dettare norme per la gestione (regolamentare-amministrativa) delle sperimentazioni che verranno compiute in dette istituzioni. Questa tematica, certamente non facile in vista dell'intersecazione di rapporti anche economici intercorrenti con la gestione sotto il profilo assistenziale del « malato » sul quale vengono sperimentati nuovi farmaci, va definita con apposito strumento, senza pregiudizio comunque della libertà di iniziativa alla sperimentazione che compete « istituzionalmente » al personale ricercatore universitario (al quale, per molti aspetti, in questa materia — anche se non completamente — è assimilabile lo sperimentatore degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, che opera comunque su programmi di ricerca prestabiliti dal Ministero della sanità).

Ma per tutti, ovviamente, debbono valere norme generali poste a tutela del soggetto sottoposto a sperimentazione. Anche a questo fine l'ultimo comma dell'articolo 11 elenca una serie di requisiti e di « com-

portamenti » cui deve rispondere il ricercatore.

L'articolo 12 è relativo al consenso informato. Stabilisce le modalità di richiesta del consenso e le modalità di espressione del consenso, prevedendo alcune limitazioni cautelative della sperimentazione farmacologica clinica in alcune particolari categorie.

La normativa, comunque, è conforme a quanto è divenuto prassi esplicitata in vari paesi.

Viene ribadita tuttavia la « clausola di esonero », che presuppone il cosiddetto « consenso presunto » (operante anche nelle legislazioni straniere) ove ricorrano particolari circostanze assimilabili allo stato di necessità. La « casistica » è sufficientemente delineata per impedire la vanificazione pretestuosa di ogni regola di consenso in tutte le circostanze.

All'articolo 13 vengono individuate le modalità per stabilire se esistano le concrete condizioni di fattibilità della sperimentazione richiesta e autorizzata centralmente.

L'articolo 14 tratta della composizione della commissione sopra indicata.

L'articolo 15 definisce le modalità di procedere cui sono tenuti i medici che, con l'eccezione di quelli inquadrati presso istituti universitari e presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (per i quali valgono le norme previste dall'articolo 11), intendono compiere sperimentazioni farmacologico-cliniche prima di iniziare la stessa sperimentazione autorizzata.

L'articolo 16, infine, tratta della sperimentazione clinica a fini di ricerca terapeutica su prodotti già registrati.

DISEGNO DI LEGGE

—

TITOLO I

DEFINIZIONI

Art. 1.

*(Definizione di sperimentazione clinica
e di ricerca terapeutica)*

1. Ai fini della presente legge si intende per sperimentazione clinica l'insieme degli studi di farmacologia clinica e di valutazione degli effetti sull'uomo dei prodotti farmaceutici ai fini della loro registrazione.

2. La sperimentazione clinica si riferisce:

a) ai prodotti farmaceutici di nuova istituzione;

b) ai prodotti farmaceutici non di nuova istituzione quali sono definiti dall'articolo 3 della presente legge.

3. Per ricerca terapeutica si intende ogni studio clinico svolto utilizzando farmaci inclusi nella Farmacopea ufficiale o nel formulario galenico e i prodotti farmaceutici che hanno già ottenuto l'autorizzazione all'introduzione in commercio, al fine di estenderne le conoscenze clinico-terapeutiche o le possibili ulteriori applicazioni cliniche anche al di fuori del campo indicato al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Art. 2.

*(Classificazione della sperimentazione
clinica)*

1. La sperimentazione clinica svolta ai fini della registrazione di prodotti farmaceutici di nuova istituzione si suddivide in:

a) fase pilota (o preliminare), condotta con trattamenti di entità limitata su un

ristretto numero di soggetti consenzienti al fine di ottenere elementi essenziali di farmacodinamica e tossicità clinica del prodotto farmaceutico di nuova istituzione;

b) fase intermedia, condotta in scala limitata su pazienti consenzienti nei quali si intende documentare elementi essenziali di attività farmaceutica di prodotti di nuova istituzione;

c) fase allargata, nella quale le prove vengono condotte su pazienti consenzienti su casistica più ampia per la individuazione delle attività del prodotto di nuova istituzione e per la definizione delle proprietà cliniche di prodotti classificati di non nuova istituzione.

2. La fase pilota (o preliminare) della sperimentazione clinica di farmaci di nuova istituzione viene autorizzata dalla Commissione per il parere sui requisiti dei medicinali di nuova istituzione di cui al successivo articolo 8; la fase intermedia e quella allargata vengono autorizzate dalla Commissione per l'accertamento dei requisiti tecnici del Ministero della sanità di cui all'articolo 11 della presente legge.

3. Il consenso nei casi previsti dal presente articolo è disciplinato ai sensi del successivo articolo 12.

Art. 3.

(Prodotto farmaceutico di nuova istituzione e prodotto farmaceutico non di nuova istituzione)

1. Ai fini della presente legge e della legge 27 agosto 1973, n. 519, per prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende un medicamento mai usato nell'uomo a scopo profilattico, diagnostico, terapeutico e comunque per ripristinare o modificare funzioni organiche.

2. Sono altresì considerati di nuova istituzione i prodotti farmaceutici contenenti eccipienti mai usati nell'uomo.

3. Sono considerati come prodotti non di nuova istituzione i prodotti farmaceutici che risultino da una nuova associazione di farmaci già registrati oppure da associazione di quelli non di nuova istituzione e, nel caso di quelli già registrati, quelli di cui si propongono dosi superiori a quelle approvate o nuove vie di somministrazione o nuove indicazioni.

4. Il Ministro della sanità, sentita la Commissione di cui al successivo articolo 10, può dichiarare necessaria una particolare verifica, con proprio motivato decreto da emanarsi entro e non oltre il 30° giorno dalla data della domanda presentata dalla ditta farmaceutica ai sensi del quarto comma dell'articolo 9, anche di prodotti non di nuova istituzione.

5. Nel novero dei medicinali di non nuova istituzione usati nell'uomo sono inoltre compresi quelli:

che sono stati autorizzati al commercio nei Paesi dell'OCSE;

che sono stati sperimentati nell'uomo a seguito di autorizzazione nei Paesi della CEE e relativamente alla cui sperimentazione esiste idonea documentazione;

che dopo la sperimentazione umana hanno formato oggetto di idonea pubblicazione su note riviste scientifiche e in atti di simposi o convegni scientifici qualificati;

che sono stati ottenuti per modificazioni strutturali aventi il solo scopo di variare la cinetica senza modificare le proprietà farmacologiche.

Art. 4.

*(Accertamento della composizione
di un medicinale)*

Per l'accertamento della composizione di un prodotto farmaceutico si intende la verifica quantitativa e qualitativa del o dei principi attivi e, ove rilevante, degli eccipienti. I metodi di analisi proposti dal richiedente devono risultare sperimentalmente idonei a tale verifica.

Art. 5.

(Accertamento della sicurezza di un medicinale preliminare alle prove cliniche)

Per autorizzare la sperimentazione clinica di un prodotto farmaceutico deve essere valutata preliminarmente la sua sicurezza. Per tale accertamento si intende la valutazione delle esperienze tossicologiche e biologiche condotte su animali e su microrganismi e di quelle farmacologiche condotte su animali o su preparati biologici, come pure di quelle farmacocinetiche, al fine di stabilire se i dati disponibili siano sufficienti in termini quantitativi e qualitativi a consentire che siano svolte esperienze cliniche preliminari sull'uomo entro ragionevoli limiti di sicurezza.

Art. 6.

(Accertamento della sicurezza di un medicinale preliminare alla sperimentazione in fase clinica intermedia)

Per accertamento della sicurezza di un prodotto farmaceutico preliminare alla sperimentazione in fase clinica intermedia, si intende la valutazione dei risultati delle prove cliniche derivanti dalla fase pilota, dalle ulteriori documentazioni farmaco-tossicologiche, ove necessario, e dal programma dell'ulteriore sperimentazione clinica al fine di determinare la ragionevole sicurezza dell'impiego del prodotto farmaceutico, tenendo conto del tipo di patologia per cui è previsto il suo impiego.

TITOLO II

AUTORIZZAZIONI

Art. 7.

(Autorizzazione della sperimentazione clinica in fase pilota)

1. Nel caso di prodotti farmaceutici di nuova istituzione, definiti tali in base al precedente articolo 3, la ditta interessata

alla sperimentazione clinica nella fase pilota è tenuta a presentare domanda, corredata dalla prescritta documentazione farmacotossicologica, al Ministero della sanità, che trasmette entro 15 giorni dalla data di ricevimento la documentazione all'Istituto superiore di Sanità per l'esame da parte della Commissione di cui al successivo articolo 8.

2. La Commissione, esaminata la documentazione trasmessa, provvede alla valutazione della sicurezza del prodotto farmaceutico in esame in conformità al criterio indicato all'articolo 5, avvalendosi se necessario dei laboratori dell'Istituto superiore di sanità od utilizzando qualificate strutture esterne pubbliche di ricerca, ed esprime motivato parere circa l'effettuazione della sperimentazione clinica in fase pilota, entro e non oltre 30 giorni dalla data di invio del fascicolo da parte del Ministero della sanità.

3. Prima di emettere un parere negativo, la Commissione è tenuta a convocare per un'audizione la ditta interessata che può presentare o impegnarsi a produrre ulteriori documentazioni.

4. Il Ministro della sanità, cui l'Istituto superiore di sanità deve inviare il parere della Commissione suddetta entro una settimana dalla relativa adozione, concede o nega l'autorizzazione alla sperimentazione notificando il provvedimento alla ditta entro 15 giorni dalla data di ricevimento del parere suddetto.

5. Avverso al provvedimento che nega l'autorizzazione alla sperimentazione, la ditta interessata può presentare entro 15 giorni le proprie controdeduzioni al Ministro della sanità che, sentito il Consiglio superiore di sanità, decide entro 30 giorni in via definitiva.

6. La mancata risposta alla ditta interessata entro il termine di 90 giorni dalla data di presentazione della domanda di cui al primo comma assume valore di assenso alla sperimentazione pilota, secondo il piano proposto nella domanda.

Art. 8.

(Commissione per il parere sui requisiti dei medicinali di nuova istituzione)

1. Per l'espletamento degli accertamenti da effettuare prima della fase pilota è istituita presso l'Istituto superiore di sanità una Commissione che deve esprimere il parere di cui all'articolo 7.

2. Tale Commissione è nominata dal Ministro della sanità entro 90 giorni dall'entrata in vigore della presente legge ed è così composta:

Direttore dell'Istituto superiore di sanità, che ne è il presidente;

Direttore generale del Servizio farmaceutico del Ministero della sanità;

quattro direttori di laboratorio dell'Istituto superiore di sanità competenti della materia nominati dal Ministro della sanità tra quelli indicati dal Direttore dell'Istituto superiore di sanità;

otto professori universitari di ruolo in chimica, chimica farmaceutica, materie farmacologiche e materie cliniche;

due esperti appartenenti alla carriera direttiva dell'Istituto superiore di sanità.

3. La Commissione dura in carica tre anni. Il mandato dei componenti può essere rinnovato.

4. La Commissione si riunisce per espressa convocazione del presidente.

5. La Commissione:

a) esamina le richieste di accertamento trasmesse dal Ministero della sanità ed esprime il parere ai sensi del precedente articolo 6;

b) procede all'audizione della ditta interessata ed esamina le ulteriori documentazioni presentate dalla ditta secondo quanto indicato all'articolo 6;

c) formula proposte per la designazione di altri esperti esterni che ritiene necessario siano interpellati al fine degli accertamenti; designazione che viene effettuata dal presidente.

6. Al termine dell'istruttoria la Commissione esprime motivato parere, che viene inoltrato al Ministero della sanità tramite il direttore dell'Istituto superiore di sanità.

Art. 9.

(Autorizzazione della sperimentazione clinica in fase intermedia e allargata)

1. La ditta farmaceutica interessata alla sperimentazione clinica intermedia di un prodotto farmaceutico di nuova istituzione positivamente valutato ai sensi del precedente articolo 7, presenta al Ministro della sanità domanda corredata dalla documentazione prescritta e dal piano della sperimentazione da eseguirsi in fase intermedia. Analoga procedura si applica per accedere alla sperimentazione in fase allargata di un prodotto di nuova istituzione, il cui impiego in fase intermedia sia stato valutato positivamente dalla Commissione di cui al successivo articolo.

2. L'autorizzazione alla sperimentazione clinica in fase intermedia e allargata è rilasciata dal Ministro della sanità, sentita la Commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici dei medicinali di cui al successivo articolo 10.

3. La Commissione è tenuta ad esprimere il proprio parere entro e non oltre i 30 giorni da quello del ricevimento della documentazione concernente la sperimentazione pilota per la fase intermedia e di quella concernente la fase intermedia per la sperimentazione clinica allargata.

4. Per i prodotti farmaceutici non di nuova istituzione e per quelli considerati tali ai sensi del terzo comma del precedente articolo 3, e quindi non sottoposti alla sperimentazione in fase pilota, e che non ricadano comunque nel caso previsto dal quarto comma del precedente articolo 3, l'autorizzazione alla sperimentazione clinica in fase intermedia e/o in fase allargata è concessa dal Ministro della sanità previa domanda, corredata della documentazione richiesta, da parte della ditta interes-

sata e sentita la Commissione di cui al successivo articolo 10, che dovrà esprimere il proprio parere entro 30 giorni dalla data di ricevimento della domanda.

5. I provvedimenti di autorizzazione o i provvedimenti di diniego sono comunicati a cura del Ministero della sanità al richiedente l'autorizzazione entro 60 giorni da quello del ricevimento della documentazione richiesta.

6. L'eventuale provvedimento di diniego alla sperimentazione clinica di fase intermedia o di fase allargata deve essere adeguatamente motivato.

7. Avverso il provvedimento di diniego la ditta proponente può appellarsi presentando controdeduzioni.

8. Il Ministro della sanità, sentito il Consiglio superiore di sanità, decide entro 30 giorni in via definitiva.

9. La mancata risposta al richiedente da parte del Ministero della sanità entro il termine di 90 giorni da quello del ricevimento della documentazione ovvero, nel caso di prodotti farmaceutici non di nuova istituzione e di quelli considerati tali secondo il terzo comma dell'articolo 3, da quello della domanda assume valore di assenso.

Art. 10.

*(Commissione consultiva per l'accertamento
dei requisiti tecnici delle specialità
medicinali)*

1. È istituita la Commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici delle specialità medicinali, presieduta dal Ministro della sanità.

2. Tale Commissione, nominata con decreto del Ministro della sanità, è strutturata in 4 gruppi (chimico e di tecnica farmaceutica, farmaco-tossicologico, clinico, specialistico) ed è composta dal Direttore generale del servizio farmaceutico del Ministero della sanità, da 4 dirigenti medici, farmacisti o chimici dello stesso Ministero, dal

Direttore dell'Istituto superiore di sanità, da 4 direttori di laboratorio e da un ricercatore del medesimo Istituto, competenti nelle materie, nonché da: 4 professori universitari di chimica fisica, di chimica, di chimica farmaceutica, di chimica clinica per il primo gruppo; 6 professori universitari di materie farmacologiche per il secondo gruppo; 8 professori universitari di ruolo di materie cliniche ovvero primari ospedalieri di tali materie per il terzo gruppo; 18 professori universitari o primari ospedalieri nelle diverse discipline specialistiche per il quarto.

3. La Commissione dura in carica tre anni; il mandato dei componenti può essere rinnovato una sola volta.

4. La Commissione ha sede presso il Ministero della sanità e si riunisce — anche per gruppi — per espressa convocazione del Presidente.

5. Nella prima seduta — a carattere plenario — la Commissione adotta un proprio regolamento interno.

6. Le funzioni di segretario sono svolte da personale direttivo dei ruoli del Ministero della sanità.

7. La Commissione ha facoltà di avvalersi dell'opera di esperti anche di altre materie; di esperti dei Paesi membri della Comunità economica europea per quanto riguarda i rapporti con il comitato per le specialità medicinali di cui alla direttiva CEE 75/319 articolo 8 e — in particolari casi — ha facoltà di sentire gli esperti che hanno redatto relazioni o memorie su farmaci sottoposti al proprio esame.

8. Possono essere previste riunioni congiunte della Commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici delle specialità medicinali con la Commissione di cui al precedente articolo 8.

9. La Commissione si riunisce almeno una volta al mese:

a) esamina la documentazione rimessa-
le per le singole pratiche di autorizzazione
alla sperimentazione in fase intermedia e

in fase allargata ed esprime il parere ai sensi dell'articolo 9;

b) esprime parere motivato sulla ammissibilità alla registrazione della specialità farmaceutica sottoposta al suo esame sulla base della documentazione farmaco-tossicologica completa, secondo quanto richiesto per la registrazione e sulla base dei risultati delle sperimentazioni in fase intermedia e in fase allargata, nonchè sulla base di ulteriori documentazioni presentate dalla ditta interessata;

c) esamina i rapporti periodici riguardanti le specialità medicinali di nuova registrazione dopo la loro introduzione sul mercato.

10. Fino al 30 aprile 1985, la Commissione prevista dal presente articolo è costituita come previsto dal decreto ministeriale 30 aprile 1982.

TITOLO III

NORME PER LA SPERIMENTAZIONE

Art. 11.

(Presidi idonei per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche)

1. Le sperimentazioni cliniche dei medicinali, delle quali ai precedenti articoli 1 e 2, sono eseguibili presso gli Istituti o Dipartimenti clinici universitari, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico convenzionati ai sensi degli articoli 39 e 40 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, nonchè presso gli ospedali ritenuti idonei sulla base di requisiti fissati con decreto del Ministro della sanità, sentito il Consiglio sanitario nazionale, entro 6 mesi dall'emanazione della presente legge. Con decreto del Ministro della sanità è approvato annualmente l'elenco degli ospedali idonei per la sperimentazione clinica.

2. Le convenzioni stipulate ai sensi dei citati articoli 39 e 40 della legge 23 dicembre 1978, n. 833, non possono contenere, pena la relativa nullità, norme in contrasto con

i principi ed i criteri dettati dalla presente legge in materia di sperimentazione clinica.

3. Le sperimentazioni cliniche dei prodotti farmaceutici eseguite presso gli Istituti clinici e i Dipartimenti clinici universitari o gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, sono da considerare espletamento di attività di ricerca agli stessi organi demandata.

4. Le norme relative ai criteri per la gestione amministrativa delle sperimentazioni cliniche dei prodotti farmaceutici corrispondono a quelle a cui sono sottoposte le prestazioni per conto terzi e le convenzioni dai vari Consigli di amministrazione delle università e di quelli degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico convenzionati ai sensi degli articoli 39 e 40 della legge 23 dicembre 1978, n. 833.

5. Norme per i criteri relativi alla gestione amministrativa delle sperimentazioni cliniche condotte nei presidi ospedalieri delle Unità sanitarie locali saranno emanate entro sei mesi dall'entrata in vigore della presente legge dal Ministro della sanità, sentito il Consiglio sanitario nazionale.

6. Nell'autorizzazione alla sperimentazione clinica presso gli ospedali in fase intermedia e in fase allargata deve essere chiaramente indicato il medico responsabile per ciascuna delle sperimentazioni cliniche in entrambe le fasi.

7. Indipendentemente dalla struttura di appartenenza, lo sperimentatore che viene indicato dalla ditta richiedente come responsabile della sperimentazione deve possedere requisiti di qualificazione e competenza e deve dichiarare di uniformarsi al piano operativo presentato, se approvato.

Art. 12.

(Consenso informato)

1. Nelle fasi di sperimentazione clinica dei farmaci indicate nell'articolo 2 la persona che esprime il consenso deve essere adeguatamente informata da un medico sulla natura e le modalità della sperimentazione cli-

nica del prodotto farmaceutico somministrato e degli eventuali rischi prevedibili.

2. La sperimentazione clinica ai fini di registrazione di prodotti farmaceutici può essere condotta su minori, su gestanti e su nutrici al seno solamente nei casi in cui il farmaco presenti indicazioni per tali casi.

3. La persona che ha espresso il consenso a una sperimentazione clinica ai fini di registrazione di un prodotto farmaceutico può ritirarlo in qualsiasi momento.

4. Ogni soggetto che ha espresso valido consenso ai sensi del presente articolo ha diritto a un'indennità adeguata in caso di pregiudizi subiti per effetto diretto della propria partecipazione alle fasi di sperimentazione nelle quali ha dato il proprio consenso.

5. Nessun paziente può essere sottoposto alla sperimentazione clinica senza aver espresso valido consenso.

6. Non rientrano nella presente normativa i casi in cui, tenuto conto della particolarità delle circostanze e constatato il mancato o del tutto insufficiente effetto delle terapie abituali, il curante ritenga in scienza e coscienza di porre in atto interventi terapeutici con farmaci nuovi o non ancora sufficientemente codificati circa le indicazioni, vie di somministrazione e dosi terapeutiche, nell'esclusivo prevedibile interesse del paziente.

Art. 13.

(Verifica della fattibilità della sperimentazione)

1. Fermo restando il disposto del terzo e quarto comma del precedente articolo 11, per le sperimentazioni cliniche dei prodotti farmaceutici che si svolgono presso gli Istituti clinici e i Dipartimenti clinici universitari e presso gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, la fattibilità delle sperimentazioni è attestata rispettivamente dal rettore dell'Università e dal presidente dell'Istituto, che verifica in ogni caso l'os-

servanza degli adempimenti relativi al consenso e di quelli amministrativi previsti al comma 4 del precedente articolo 11.

2. Presso ogni unità sanitaria locale ove esistano ospedali autorizzati alla sperimentazione clinica dei farmaci ai sensi del precedente articolo 11, comma 1, è istituita una Commissione con il compito di verificare la fattibilità della sperimentazione secondo i requisiti indicati nell'atto di approvazione del piano di sperimentazione dal Ministero della sanità, in relazione alle disponibilità delle strutture e dei mezzi che lo sperimentatore responsabile ha dichiarato di voler utilizzare.

3. La Commissione emette il parere di fattibilità o di non fattibilità entro 30 giorni dal ricevimento della domanda. La mancata emissione di parere entro tali termini costituisce concessione dell'autorizzazione. Il comitato di gestione dell'unità sanitaria locale adotta, entro quindici giorni dal recepimento del parere, provvedimento conforme ad effetto immediato.

4. Il provvedimento di diniego deve essere motivato e può essere impugnato dalla ditta richiedente presso il comitato di gestione dell'unità sanitaria locale, che decide in via definitiva entro il trentesimo giorno successivo alla data di presentazione dell'impugnativa.

Art. 14.

(Composizione della Commissione dell'unità sanitaria locale per la verifica della fattibilità della sperimentazione clinica)

1. La Commissione di cui all'articolo 13, comma 2, è nominata dal presidente del comitato di gestione dell'unità sanitaria locale e dura in carica tre anni.

2. Essa è composta di sei membri e dal presidente, che sono:

un componente del comitato di gestione dell'unità sanitaria locale, il quale assume la funzione di presidente;

un medico internista di un ospedale dell'unità sanitaria locale, e comunque dell'ospe-

dale in cui la sperimentazione verrà condotta;

un professore universitario in materia clinica o un primario clinico in un ospedale dell'unità sanitaria locale;

un professore universitario in materie farmacologiche;

un direttore di farmacia ospedaliera operante nell'ambito territoriale dell'unità sanitaria locale;

un medico legale dell'unità sanitaria locale, che assolverà anche ai compiti previsti all'articolo 12;

il coordinatore amministrativo dell'unità sanitaria locale o un suo delegato.

3. I membri della Commissione non devono avere nessun rapporto di lavoro, di consulenza contributiva o di interessi con imprese, istituti, produttori o interessati al commercio di prodotti farmaceutici, chimici, biologici, dietetici e di attrezzature e presidi medico-chirurgici, pena la decadenza del membro interessato e l'annullamento della decisione adottata dalla Commissione.

4. La Commissione ha sede presso l'unità sanitaria locale. Un funzionario amministrativo di quest'ultima svolge le funzioni di segretario.

Art. 15.

(Norme procedurali per gli sperimentatori)

1. Il medico responsabile che intende operare una sperimentazione clinica pilota, intermedia o allargata, ai sensi ed ai fini dell'articolo 1 e 2 della presente legge in presidi sanitari — eccezion fatta per coloro che sono inquadrati presso istituti o dipartimenti universitari o presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico — è tenuto, dopo l'approvazione del piano sperimentale da parte del Ministro della sanità ai sensi dei precedenti articoli 7 e 9, a darne avviso alla Commissione di cui ai precedenti articoli 13 e 14, precisando lo scopo della ricerca, il tipo di esperimento, i modi di effettuazione, le apparecchiature disponibili

che si intendono utilizzare, nonchè le modalità di acquisizione del consenso informato dei pazienti prima di iniziare la sperimentazione stessa.

2. Sono considerate decadute tutte le norme relative alla sperimentazione clinica contenute nelle leggi regionali e in contrasto con la presente legge.

Art. 16.

(Sperimentazione clinica a fini di ricerca terapeutica)

1. Non è richiesta autorizzazione per la sperimentazione non rivolta a fini di registrazione, ma all'approfondimento delle caratteristiche terapeutiche di prodotti farmaceutici già registrati o di farmaci inclusi nella Farmacopea ufficiale e nel formulario galenico, utilizzati alle dosi e con le vie di somministrazione approvate o usuali. Analogamente non è richiesta autorizzazione per la somministrazione di farmaci noti.

2. Qualora una sperimentazione di farmaci non a fini di registrazione non sia rivolta a fini terapeutici dei pazienti su cui viene proposta, è richiesto il consenso informato di tali pazienti, secondo quanto indicato nell'articolo 12.

3. Non è richiesta autorizzazione nel caso di studi di farmacocinetica condotti su farmaci noti qualora siano richiesti solo campionamenti di sangue e di escreti.