

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA



DOTTORATO DI RICERCA IN
AMBIENTE, PREVENZIONE E MEDICINA PUBBLICA
Indirizzo **SCIENZE BIOLOGICHE FORENSI**

XVII Ciclo

Tesi di Dottorato

**ANALISI COMPARATIVA DELL'ATTIVITÀ DEI
COMITATI ETICI NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI**

Tutor: *Chiar.mo*

Prof. Claudio Buccelli

Dottorando:

dott. Mariano Paternoster

Coordinatore: Prof. Claudio Buccelli

Anno Accademico: 2004-2005

INDICE

CAP. 1 - L'Etica nella ricerca scientifica e le Good Clinical Practice (GCP)	<i>pag. 3</i>
CAP. 2 - Lo sviluppo dei centri di riflessione bioetica	<i>pag. 10</i>
CAP. 3 - Tipologia e attività dei comitati etici	<i>pag. 13</i>
CAP. 4 - I soggetti attivi coinvolti nei trials clinici	<i>pag. 22</i>
4.1 - Lo sperimentatore	<i>pag. 22</i>
4.2 - Lo sponsor	<i>pag. 23</i>
4.3 - Il Monitor	<i>pag. 25</i>
CAP. 5 - I soggetti passivi coinvolti nei trials clinici: i soggetti che partecipano allo studio	<i>pag. 26</i>
CAP. 6 - La ricerca e lo sviluppo tecnologico nell'ambito dell'Unione Europea	<i>pag. 29</i>
CAP. 7 - "Facing the future together": un dibattito sui comitati etici europei	<i>pag. 34</i>
CAP. 8 - Caratteristiche dei Comitati Etici sovranazionali nei principali paesi europei	<i>pag. 41</i>
8.1 - Austria	<i>pag. 41</i>
8.2 - Belgio	<i>pag. 43</i>
8.3 - Bulgaria	<i>pag. 45</i>
8.4 - Cipro	<i>pag. 50</i>
8.5 - Danimarca	<i>pag. 51</i>
8.6 - Estonia	<i>pag. 59</i>
8.7 - Finlandia	<i>pag. 61</i>
8.8 - Francia	<i>pag. 67</i>
8.9 - Germania	<i>pag. 72</i>
8.10 - Grecia	<i>pag. 76</i>
8.11 - Irlanda	<i>pag. 77</i>

INDICE

8.12 - Lituania	<i>pag. 79</i>
8.13 - Lussemburgo	<i>pag. 86</i>
8.14 - Olanda	<i>pag. 87</i>
8.15 - Polonia	<i>pag. 92</i>
8.16 - Portogallo	<i>pag. 93</i>
8.17 - Regno Unito	<i>pag. 94</i>
8.18 - Repubblica Ceca	<i>pag. 104</i>
8.19 - Romania	<i>pag. 105</i>
8.20. - Slovenia	<i>pag. 108</i>
8.21 - Spagna	<i>pag. 109</i>
8.22 - Svezia	<i>pag. 111</i>
<i>Fonti bibliografiche e documenti citati</i>	<i>pag. 113</i>
<i>Riconoscimenti</i>	<i>pag. 119</i>

1. - L'ETICA NELLA RICERCA SCIENTIFICA E LE GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)

Il Codice di Norimberga del 1946, ispirato ai principi affermati nella sentenza del Tribunale Militare Internazionale che a Norimberga ha giudicato i responsabili dei crimini di guerra (e, fra gli altri, anche medici che si erano resi colpevoli di crudeli esperimenti su esseri umani, usati come cavie per scopi scientifici), ha dettato regole generali per disciplinare la materia della sperimentazione sull'uomo destinata a scopi terapeutici o strettamente scientifici.

Dagli anni '60 con la nascita delle prime regole sulle sperimentazioni farmacologiche comincia a farsi strada un interesse maggiore verso la tutela dell'essere umano.

Alcune regole fondamentali per la tutela dell'essere umano sono state perfezionate in un documento sulle ricerche biomediche (Dichiarazione di principi etici per la ricerca medica che coinvolge soggetti umani) redatto nel 1962 dall'Associazione medica mondiale (AMM), successivamente modificato (Helsinki 1964) e revisionato (Tokio 1975, Venezia 1983, Hong Kong 1983, Sommerset West 1996) che, in sostanza, sostiene:

- il recepimento (art.3) delle esperienze e convenzioni adottate negli anni precedenti che pongono la salvaguardia della salute delle persone (art.2) come principale dovere dell'attività del medico;
- il libero consenso prestato dal soggetto oggetto di ricerca scientifico-medica (art. 8-9);
- la necessità del progresso medico e scientifico (art.4);
- il miglioramento delle “ procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche al fine di comprendere l'etiologia e la patogenesi della malattia” (art 6), nel rispetto del quadrinomio vita-salute-riservatezza-dignità del soggetto umano (art. 10);

- l'obbligo di formulare chiaramente l'obiettivo e le modalità di esecuzione di ogni studio clinico che coinvolga gli esseri umani all'interno di un protocollo sperimentale, che verrà sottoposto all'esame attento di un Comitato indipendente dallo sperimentatore e dallo Sponsor (artt. 13-14);
- la necessaria presenza nel team di persone scientificamente qualificate, capaci di garantire il pieno rispetto dell'essere umano coinvolto (artt. 15-17), e che abbiano la capacità e la preparazione nel prevedere, affrontare e dissipare gli ostacoli e i rischi che si presentino nella fase sperimentale;
- il fondamentale prerequisito che la ricerca medica venga condotta laddove l'importanza dell'obiettivo prevalga sui rischi e gli aggravii connessi per il soggetto (art.18), e quando con ragionevole probabilità le popolazioni possano beneficiare dei risultati della ricerca (art. 19);
- il dovere di informativa (art. 20) nei confronti di tutti i partecipanti al progetto di ricerca e di norme di tutela dei soggetti più deboli, tra i quali anche soggetti incapaci di prestare il pieno consenso alla partecipazione al progetto di ricerca (artt 22-26);
- la libertà per il medico di utilizzare nella cura di una persona malata (cfr. *Principi Aggiuntivi per tutta la ricerca Medica*), un nuovo metodo diagnostico o terapeutico se, a suo giudizio, offre la possibilità di salvarne la vita, ristabilirne la salute, alleviarne le sofferenze, nell'imprescindibile rispetto del principio di tutela e conservazione della vita umana (artt.28-32).

L'obiettivo finale di un trial clinico, ovvero di una sperimentazione sull'uomo, consiste nella produzione di dati da presentare alle autorità sanitarie per l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco oppure a proseguire o iniziare terapie oggetto di ricerca.

Le autorità di diversi paesi hanno, pertanto, avvertito l'esigenza di verificare obiettivamente quei dati clinici, per evitare il rischio di falsificazioni da parte di gruppi di sperimentatori.

Si rendevano necessarie, quindi, linee guida ossia norme tecniche e procedurali di riferimento per l'effettuazione delle sperimentazioni cliniche e dei medicinali, od anche normative internazionali o nazionali in grado di regolamentare il campo della sperimentazione clinica.

Nel 1976 l'Organizzazione Mondiale della Sanità, attraverso il documento "Health aspects of human rights with special reference in development in biology and medicine" ha riassunto la situazione esistente nei vari paesi sui moderni sistemi di sperimentazione confermando in succinta sintesi i principi della Dichiarazione di Helsinki.

Analogamente si è pronunciata la "Carta sui diritti del malato in ospedale" approvata dalla C.E.E. nel 1979.

Un episodio decisivo nella storia della sperimentazione clinica risale, comunque, al 1962, quando il "Kefauver-Harris Amendment" degli USA stabilì che si dovessero fornire dimostrazioni non solo sulla potenziale tossicità di un farmaco, ma anche sulla sua efficacia terapeutica.

Tale dimostrazione doveva essere verificabile e basata su criteri obiettivi e scientificamente validi.

Da quel momento non si valutò più l'efficacia attraverso la prova testimoniale ed il metodo sperimentale fu applicato anche per valutare l'attività terapeutica dei nuovi farmaci.

La sperimentazione ha avuto poi rilevanza sempre maggiore in relazione al rapido sviluppo della chimica farmaceutica a partire dagli anni '50 (il c.d. drug explosion), in seguito al quale furono introdotti nuovi composti da cui, con modificazioni molecolari, furono ottenute molecole chimicamente affini che variavano solo per efficacia e tollerabilità.

Da quel momento è sorta l'imprescindibilità di rigorose procedure sperimentali per definire analogie e differenze delle attività.

Le prime norme di Buona Pratica Clinica nacquero in USA per l'esigenza di verificare obiettivamente la documentazione sui dati clinici presentati alle autorità sanitarie per l'autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco, allo scopo di fornire una pubblica garanzia sulle sperimentazioni cliniche.

Fino a quel momento la Food and Drug Administration verificava l'impiego e la sicurezza dei farmaci attraverso ispezioni presso le sedi delle sperimentazioni per accertare l'adeguatezza dei dati presentati alle autorità (in caso di frodolenza, allo sperimentatore era vietata l'esecuzione di ulteriori studi ed egli veniva interdetto dai fondi pubblici per la ricerca).

Fino al 1975 la FDA accettava come *pivotal* (con evidenza di efficacia) solo gli studi eseguiti negli USA, considerando quelli eseguiti altrove come

supportive (con evidenza accessoria), ma non era chiaro come la FDA potesse eseguire ispezioni in altri Paesi.

Negli anni '60 e '70 la maggior parte dei nuovi farmaci fu di provenienza europea per cui per usufruire dei nuovi farmaci i cittadini americani avrebbero dovuto attendere la ripetizione degli studi in USA.

Così la FDA fu costretta ad accettare come pivotal gli studi eseguiti all'estero, dapprima in caso di innovazioni importanti (major breakthrough) e, poi, dal 1978 gli studi con qualifica di credibilità, con riserva del diritto di eseguire proprie ispezioni.

Nel 1985 il "NDA (New Drug Application) Re-write" accolse studi eseguiti all'estero purché fossero: correttamente programmati, correttamente eseguiti, condotti da sperimentatori qualificati, eseguiti secondo i principi etici della Dichiarazione di Helsinki, indicati dalle linee guida di riferimento.

Per questi motivi, molti Paesi europei hanno sviluppato e pubblicato delle proprie linee guida e le industrie farmaceutiche hanno cercato di coordinare in più Paesi tali normative per arruolare un numero maggiore di soggetti e poter commercializzare i prodotti farmaceutici in più Paesi contemporaneamente.

Questi presupposti hanno favorito la nascita delle prime linee guida comuni europee: nel luglio 1990 il Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) della Comunità Europea ha pubblicato la Note for

Guidance on Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community, diventata Direttiva 91/507 del 26 settembre 1991.

L'inizio degli anni Novanta è teatro della diffusione e legittimazione delle Linee Guida europee di Good Clinical Practice (GCP).

Le Good Clinical Practice (GCP) hanno recepito la Good Manufacturing Practice per quanto riguarda la produzione farmacologica e la Good Laboratory Practice per le sperimentazioni precliniche.

Il glossario delle linee-guida europee così definisce la sperimentazione clinica/studio: “Ogni sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto/i in sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto/i in sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di un prodotto/i in sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia. I termini ‘sperimentazione clinica’ e ‘studio clinico’ sono sinonimi”.

Le Good Clinical Practice (GCP) non costituiscono un documento innovativo nel contenuto, ma in pratica rappresentano le prime linee guida che hanno organizzato, formalizzato e armonizzato i principi espressi nei documenti precedenti, rimarcando le responsabilità di ogni figura coinvolta in uno studio clinico.

Esse sono uno “Standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia di attendibilità dei dati e di protezione dei diritti, dell’integrità e della confidenzialità dei soggetti”; uno “ Standard Internazionale, quindi, di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani”.

L’adesione alle GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti nelle Dichiarazioni di Helsinki, ma anche l’attendibilità dei dati relativi allo studio clinico” portato a termine (CPMP/ICH/135/95).

Le linee-guida si prefiggono lo scopo di:

- stabilire le procedure con cui eseguire gli studi clinici, attraverso l’individuazione degli obblighi di ogni figura coinvolta;
- garantire la tutela dei soggetti arruolati attraverso direttive sulle modalità per ottenere il consenso informato e sui compiti affidati ai Comitati di Bioetica (CdB);
- stabilire principi standard per la sperimentazione clinica nell’ambito dell’area della International Conference on Harmonisation (ICH) che, allo stato comprende l’Unione Europea, gli USA ed il Giappone;
- migliorare la qualità etica, scientifica, tecnica degli studi;

- assicurare che i dati, informazioni e documenti siano adeguatamente generati, registrati e riportati.

Destinatari delle GCP sono tutti coloro che vengono coinvolti nella produzione di dati clinici, (ovvero le “equipes” delle sperimentazioni), nella loro valutazione (i CdB e le Autorità di controllo) e le industrie farmaceutiche.

Adottare queste norme comporta sicuramente un aggravio di tempi e costi per l’Industria farmaceutica, dovendosi dotare di strutture di Quality Assurance, Procedure Operative Standard (SOP) nonché di personale istruito ad operare nel rispetto di questi Standards.

Si tratta, comunque, di una scelta, obbligata, che porta ad una garanzia di qualità dei risultati ottenuti e un altrettanto garantito rientro economico.

2. - LO SVILUPPO DEI CENTRI DI RIFLESSIONE BIOETICA

Diversi centri di riflessione bioetica sono sorti negli USA ed in Europa a partire dagli anni '70 (in Italia per lo più dalla seconda metà degli anni '80) e hanno svolto un'attività di ricerca, documentazione, dibattito e informazione.

Essi appartengono ad aree culturali diverse, di matrice sia laica sia religiosa.

In USA i comitati etici ebbero la loro origine nel 1972, con la fondazione del Centro Kennedy di Bioetica, con sede presso la Georgetown University, a Washington D.C., che costituì un punto di riferimento obbligato per ricerche in bioetica.

Per vero già nel 1969 venne fondato a New York, con finalità di ricerca bioetica, l'Hastings Center (Institute of Society, Ethics and Life Sciences).

Nel 1983 è nato nel Massachusetts il Council for Responsible Genetics, formato da scienziati preoccupati dallo sviluppo incontrollato delle biotecnologie.

Nel 1985 il Park Ridge Center, nato all'inizio degli anni '80 da un progetto culturale centrato sulla valorizzazione sui contributi che le tradizioni religiose possono fornire su salute e medicina, si è costituito come istituzione autonoma dedicata alla formazione e alla ricerca su temi di

salute, fede ed etica (Park Ridge Center for the Study of Health, Faith and Ethics).

In Canada nel 1976, presso l'Institut de Recherche Clinique dell'Università di Montreal, è stato creato il Centre de Bioéthique.

Successivamente sono stati fondati il Groupe de Recherche en Ethique Médicale (1980), il McGill Centre for Medicine, Ethics and Law (1986) ed il Canadian Bioethics Society (1988).

In Europa, principalmente negli anni '80, sono sorti i primi centri di riferimento bioetico.

Nel dicembre 1983, la Francia inaugurò il Comitato Consultivo di etica per le scienze della vita e della salute, col compito di esprimere parere, in ogni questione di etica medica, anche come riferimento per il Legislatore.

Successivamente è stato fondato il Comité International de Bioéthique dell'Unesco.

In Germania hanno cominciato ad operare diversi centri di bioetica.

In particolare l'Associazione federale dei medici tedeschi, con sede a Colonia (Zentrale Ethik-Kommission der Bundesärztekammer), si occupa anche dei problemi di bioetica.

Nel Regno Unito è stato fondato nel 1978, presso il King's College di Londra, il Centre of Medical Law and Ethics.

Nel 1991 è, poi, nato il Nuffield Council on Bioethics che annualmente pubblica un Report su tematiche bioetiche di rilievo.

Va citato anche l'Institute of Medical Ethics che fa parte della British Medical Association.

In Olanda nel 1987 ad Utrecht è stato fondato il Centrum Voor Bio-Ethiek en Gezondheidsrecht.

In Spagna nel 1976 è stato fondato l'Instituto Borja de Bioética.

Anche in alcuni Paesi dell'Est (principalmente in Polonia) vennero fondati Comitati etici a livello centrale e periferico, e ciò già in epoca marxista.

In Italia nel 1990 è stato istituito presso la Presidenza del Consiglio il Comitato Nazionale di Bioetica che ha funzione consultiva e non normativa, composto da medici specialisti e medici legali, scienziati, giuristi, filosofi e sociologi.

Il Comitato ha pubblicato diversi documenti (terapia genica, sicurezza delle biotecnologie, definizione di morte, assistenza ai malati terminali, donazione d'organi, informazione e consenso all'atto medico, diagnosi prenatale, procreazione assistita, sperimentazione dei farmaci, brevettabilità organismi viventi, genoma umano, statuto sull'embrione, ecc.).

In Italia operano anche: la Scuola di medicina e scienze umane della Fondazione Centro San Raffaele del Monte Tabor, di ispirazione cattolica, fondata a Milano nel 1982 da iniziative didattiche sperimentali in tema di umanizzazione della medicina; il Centro di bioetica di Genova, di iniziativa

pluralista e laico, fondato nel 1984 presso l'Università per iniziativa di docenti provenienti da diverse discipline; la Consulta di bioetica, di impostazione laica, nata nel 1989; Politeia, centro di ispirazione laica per la ricerca e la formazione politica ed etica che si occupa di temi diversi che vanno dalla politica internazionale all'economia.

La Società Italiana di Bioetica fondata nel 1987 si occupa di bioetica come scienza biologica e naturalistica con rilevanze ecologiche.

Il Centro di Bioetica della Fondazione Istituto Gramsci, fondato nel 1988, ha, ormai, perso un ruolo attivo nel panorama nazionale.

Va citato anche il contemporaneo Laboratorio di bioetica per la formazione permanente della Fondazione Lanza, di ispirazione cattolica, nato a Padova per volere del vescovo della città. Infine l'Istituto Giano di bioetica, nato nel 1996, si occupa della promozione di "medical humanities" e management in sanità.

3. - TIPOLOGIA E ATTIVITÀ DEI COMITATI ETICI

I Comitati di Bioetica (C.E.) sono sorti in risposta all'esigenza di realizzare una equilibrata mediazione, culturalmente e moralmente elevata, in un contesto pluralistico e con una metodologia inter e pluridisciplinare, nelle tensioni tra progresso scientifico e diritti della persona.

Essi rappresentano un organismo di riflessione pluridisciplinare, interdisciplinare e pluralistico per gli aspetti etici dei problemi biomedici connessi con la vita e la salute dell'uomo.

La peculiarità dei C.E. consiste, dunque, proprio nella interdisciplinarietà dei suoi membri chiamati ad affrontare i numerosi problemi etici che possono sorgere nei luoghi di degenza, negli istituti di ricerca, nei laboratori di sperimentazione, cercando di giungere a soluzioni il più possibile coerenti con i principi ed i valori dichiarati nel proprio statuto.

Il Comitato etico è sede di convergente impegno di competenze, esperienze e sensibilità diverse, alla ricerca di linee comportamentali capaci di armonizzare e di salvaguardare i diritti-valori dell'uomo, in un ottica antropocentrica, non esclusivamente scientifica. Dagli anni '70 ad oggi i C.E. hanno subito un'evoluzione parallela alle mutazioni storico-culturali in cui ha operato la medicina: dalla funzione di organo di emergenza¹ a quella di

¹ La nascita del primo C.E. può farsi risalire al 31 Marzo 1976 all'esito di una sentenza della Corte Suprema del New Jersey relativa al caso di Karen Ann Quinlan, una giovane donna in coma irreversibile i cui genitori avevano richiesto la sospensione delle procedure di sostegno

strumento quotidiano di sostegno e di consultazione per la prassi assistenziale per qualsiasi circostanza comporti una incerta valutazione etica.

In tal senso possono riconoscersi le seguenti direttrici fondamentali di riflessione dei C.E.:

- garanzie di eticità della sperimentazione farmacologica;
- elaborazione di enunciazioni propositive e di criteri di azione per ricercatori ed operatori sanitari per questioni non ancora inquadrare nella normativa deontologica;
- formulazione di pareri in ordine all'interpretazione e alle modalità attuative di principi e norme dedotte da fonti diverse.

Per vero, i presupposti storici per la creazione dei C.E. si ritrovano nei documenti internazionali che, a partire dalla Dichiarazione di Helsinki, hanno affermato la salvaguardia dei diritti dell' uomo.

Il presupposto culturale è dato dalla necessità di garantire l'autonomia decisionale del paziente e di definire la responsabilità etico deontologica del rapporto medico-paziente di fronte al rischio della politicizzazione e della burocratizzazione della ricerca scientifica.

Affermatasi inizialmente come strumenti di revisione dei protocolli di ricerca, i C.E. hanno successivamente ricevuto un ampliamento delle loro funzioni:

vitale. La Corte istituì allora un comitato (composto da un medico, due sacerdoti, un direttore sanitario, un assistente sociale, e un avvocato) allo scopo di valutare la richiesta della famiglia.

- ricerca biomedica: sperimentazione clinica su soggetto sano, su paziente o su materiali biologici da questi provenienti, previo consenso informato, nel rispetto della riservatezza, dell'inviolabilità della vita e dell'integrità psico-fisica del soggetto in esperimento;
- questioni riguardanti l'assistenza al paziente in condizioni terminali, ed eventuali problematiche relative all'accertamento della morte ai fini del prelievo di parti del cadavere a scopo di trapianto terapeutico ed, in genere, alla transplantologia; ai trattamenti che possono incidere sulla resistenza fisica o psichica, alla rianimazione ed alla terapia intensiva e all'eventuale protrazione delle terapie; in particolare questioni relative:
 - al consenso informato e al rifiuto terapeutico;
 - al rifiuto del trattamento da parte di malati terminali;
 - al trattamento di sostegno nel malato terminale;
 - alla nutrizione/idratazione del malato terminale;
 - alla disciplina del *Do Not Resuscitate*;
- obiezione di coscienza sollevata dal medico nei confronti di trattamenti sanitari che contrastino con il suo convincimento clinico o con i suoi principi morali;
- utilizzazione preferenziale di risorse allorché queste siano limitate (rapporto costi/benefici);
- procreazione assistita e interruzione di gravidanza;

- manipolazione genetica;
- assistenza al neonato malformato;
- paziente geriatrico autosufficiente;
- portatore di Handicap fisico e/o psichico;
- tossicodipendente;
- paziente affetto da AIDS;
- paziente affetto da infermità mentale;
- paziente recluso in casa circondariale o sottoposto a misure giuridiche di limitazione della libertà personale;
- misure di coercizione sui malati;
- organizzazione nell'espletamento dell'assistenza sanitaria con particolare riguardo al rapporto medico-paziente e paziente-struttura sanitaria, nonché sicurezza ed igiene ambientale;
- trattamenti diagnostici e terapeutici relativi a patologie sessuali;
- ogni altra problematica socio-sanitaria con riflessi etici.

L'innovazione e l'esperienza consolidatasi nel campo della ricerca biomedica nonché la sua caratteristica multidisciplinarietà, hanno fatto sì che diverse e non univoche, anche in ossequio alle esigenze di diversi paesi siano le caratteristiche dei C.E.

In particolare, l'organizzazione, la composizione, gli obiettivi e i metodi di lavoro dei comitati sono piuttosto eterogenei e differiscono tra nazioni diverse.

In genere il ruolo e le funzioni dei comitati in rapporto alla valutazione etica della ricerca e della sperimentazione si presentano ben definiti.

La revisione dei protocolli di ricerca si basa sui principi formulati nei codici internazionali; in alcuni paesi inoltre la sperimentazione è regolamentata per legge.

Ciò nondimeno, ricerche condotte sulla pratica dei comitati etici indicano che c'è una apprezzabile diversità nell'organizzazione e nelle procedure relative al lavoro di revisione dei protocolli.

In tesi generale, si possono distinguere le tipologie di comitati di cui in appresso.

- Comitati etici per la ricerca e la sperimentazione.

Sono stati i primi in ordine di tempo ad essere istituiti, promossi dalla Dichiarazione di Helsinki.

La loro nascita è legata allo sviluppo della ricerca a finalità industriale con la conseguente necessità degli organismi pubblici sovvenzionatori di subordinare la sperimentazione al rispetto di linee direttrici e all'esame dei progetti da parte dei Comitati Etici.

Sono accomunati dal compito della valutazione etica dei protocolli sperimentali secondo criteri etici di: controllo scientifico della ricerca; saldo attivo dei benefici per i soggetti coinvolti nella sperimentazione; consenso informato; equità nella selezione dei soggetti; particolari misure per le fasce più deboli.

Per il contesto europeo il riferimento unitario è costituito dalle “Norme di buona pratica clinica nei trials su prodotti farmaceutici condotti nella Comunità Europea”.

- *Comitati Etici clinici o ospedalieri.*

Sono legati alla trasformazione del rapporto medico-paziente e, pertanto, ai problemi relativi alla responsabilità del medico e al rispetto dei codici di autoregolamentazione professionale.

- *Comitati etici nazionali.*

Sono stati creati con il compito di esaminare, non i problemi individuali dei soggetti coinvolti in un trattamento medico, bensì i problemi etici emergenti in qualsiasi ambito della società nel suo complesso e, di conseguenza, hanno individuato ulteriori competenze alla Bioetica, modificandone ed ampliandone sempre più il ruolo nella società.

Hanno funzione pressoché consultiva e non normativa.

- *Comitati etici locali.*

Si occupano di questioni etiche particolarmente difficili che sorgono in un contesto in cui si devono prendere delle decisioni o formulare regole nel campo dell'attività clinica.

In Italia (ma anche in alcuni Paesi europei) sono stati costituiti anche *Comitati etici regionali.*

Essi affrontano, generalmente, problematiche etiche concernenti il diritto alla salute dei cittadini nelle sue ampie diversificazioni di contenuti e

manifestazioni, senza rappresentare né una duplicazione periferica né una struttura di risonanza del Comitato Nazionale di Bioetica pur condividendone una legittima aspirazione di riflessione su tematiche generali e speciali che offrono aspetti controversi.

Allo stato risultano costituiti comitati etici regionali in Piemonte, Toscana, Umbria, Valle D'Aosta e Veneto. In Umbria è attivo un unico comitato etico regionale che assorbe in sé anche i compiti dei comitati etici locali; nelle altre regioni i comitati etici locali affiancano quelli regionali.

L'analisi integrata delle leggi istitutive di tali comitati regionali evidenzia che essi elaborano proposte ed emanano, a richiesta, pareri per il Consiglio e la Giunta Regionale in materia di bioetica, promuovono rapporti con il Comitato Nazionale di Bioetica ed indirizzano l'azione dei comitati etici locali.

Possono avvalersi del Comitato Regionale di Bioetica gli Ordini ed i Collegi Professionali operanti nel Servizio Sanitario Nazionale. In tale contesto la Giunta Regionale, sentiti gli organismi interessati, determina le modalità per realizzare tale collaborazione. È data facoltà alle ASL della Regione di interpellare direttamente il Comitato Regionale di Bioetica in ordine a problematiche di natura bioetica inerenti le loro competenze.

In particolare. il Comitato Nazionale di Bioetica ha individuato nell'ambito delle attività del Comitato Etico Regionale, un'opera di consulenza etica alla Giunta e al Consiglio Regionale in rapporto a:

- attivazione amministrativa e produzione legislativa della Regione nel campo della ricerca e dell'assistenza sanitaria;
- programmazione sanitaria regionale con particolare riferimento all'allocazione delle risorse in materia sanitaria;
- controllo della qualità del Servizio Sanitario, con particolare attenzione all'umanizzazione della medicina e promozione della cultura bioetica in campo regionale.

Di fronte alla molteplicità delle istanze etiche, viene, poi, proposta l'istituzione di Comitati ed altri organismi pubblici e privati che si occupano di etica.

La costituzione di un C.E. può derivare, pertanto, dallo spontaneo e libero aggregarsi di soggetti motivati da comuni esperienze e professionalità oppure da previsioni legislative.

Ad ogni modo, il Comitato Etico, in quanto ente di controllo *superpartes*, o meglio, rappresentativo di tutte le parti in gioco, non può prescindere dalle seguenti caratteristiche costitutive:

- *indipendenza e imparzialità* ovvero libertà di esprimersi senza condizionamento alcuno ma anche indipendenza da altri comitati ed infine indipendenza finanziaria;
- *pluridisciplinarietà* nella composizione dei suoi componenti;
- *pluralismo delle opinioni* in esse rappresentate.

In riferimento alle GCP il Comitato Etico è “una struttura indipendente, costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l’altro, di effettuare la revisione e di dare l’approvazione/il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonché ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il Consenso Informato dei partecipanti allo studio clinico”.

Com’è ovvio, nell’ottemperare ai suoi compiti il C.E. deve tenere presenti quanto riportato da:

- leggi civili e penali dello stato, sia in presenza che in assenza di una specifiche norme in materia di Bioetica;
- codici di Deontologia Medica e non nazionali e internazionali;
- diritti dell’uomo esplicitati nelle carte e convenzioni internazionali;
- indicazioni provenienti dalle “moralì religiose” laddove, ad esempio, il C.E. operi all’interno di strutture sanitarie religiose.

Il C.E., poi, assume il compito di ente sussidiario, laddove la norma è incapace di determinare e regolare una fattispecie in maniera esaustiva, specie negli ambiti in cui la scienza e l’attività di ricerca potrebbero comportare violazioni del rispetto dei diritti umani.

L'ampia diffusione dei C.E. tiene conto del loro principale compito di essere presente a tutti i livelli della Comunità.

In tal senso possono distinguersi tre principali livelli spaziali in cui essi operano.

Un primo livello è quello centrale, nazionale o federale (ma anche sopranazionale). Ad esso è richiesto il compito di affrontare problemi di ampio respiro che coinvolgono la popolazione in generale (ad esempio le tematiche della manipolazione genetica, della procreazione artificiale, delle scelte di economia sanitaria, etc.).

Un Comitato etico operante a questo livello:

- rappresenta un referente tecnico per gli atti di governo in vista della elaborazione di leggi quadro;
- emana raccomandazioni o “guidelines”, anche per rafforzare gli indirizzi etico-deontologici dei comitati etici periferici;
- riveste un ruolo di revisione procedurale nell'attività dei C.E. di livello inferiore.

In questo livello, ad esempio, si collocano in Italia il Comitato Nazionale per la Bioetica ed in Francia il Comité Consultatif National D'Ethique.

Un secondo livello è quello regionale/istituzionale/accademico od anche degli ordini professionali.

Si tratta di organi presenti all'interno delle strutture amministrative regionali o nei singoli istituti di ricerca, finanziati o meno dal Governo

centrale, oppure all'interno delle singole Università od anche in seno agli ordini dei medici o degli infermieri.

Il compito di questi Comitati è connesso principalmente all'attività di ricerca e alla sperimentazione clinica come anche alla risoluzione di problemi strettamente deontologici e professionali, con l'emanazione di indicazioni per la salvaguardia dei diritti del malato negli ospedali centrali e locali.

Un terzo livello è quello locale, ospedaliero o di unità sanitaria, con funzioni più specifiche orientate alla soluzione di problemi riguardati la pratica clinica, ospedaliera, e alla formazione degli operatori del settore.

In realtà tale distinzione potrebbe rivelarsi semplificativa della reale diffusione che i Comitati Etici hanno in realtà avuto.

Molti enti hanno una funzione di consulenza, come ad esempio, nell'ambito degli istituti di cura ad indirizzo religioso, nei quali spesso per la valutazione delle singole fattispecie viene presa in considerazione la morale religiosa cui l'ospedale si ispira.

È su tale base che, ad esempio, è stato emanato il documento "Ethical and religious for catholic health care facilities", che trae la propria origine dalla 1th National Conference of Catholic Bishops (Stati Uniti, 1971), per regolare in maniera unitaria le funzioni dei Trentasei Comitati di Bioetica già allora presenti negli ospedali cattolici.

4. - I SOGGETTI ATTIVI COINVOLTI NEI TRIALS CLINICI

4.1 - Lo sperimentatore

Il glossario delle linee-guida europee definisce lo sperimentatore come “una o più persone responsabili all’attuazione pratica dello studio o dell’integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio”.

Lo sperimentatore deve essere persona:

- altamente qualificata;
- con istruzione ed esperienza in ricerca;
- di riconosciuti valori etici e integrità professionale.

L’attività di sperimentazione clinica viene compiuta spesso in più spazi differenziati, viste le carenze tecnologiche di alcuni centri di sperimentazione: di qui la possibilità-necessità di operare in più nuclei, di attivare quindi studi Multicentrici, opportunamente coordinati da uno Sperimentatore Coordinatore, un soggetto a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento.

Prima di iniziare uno studio lo sperimentatore deve ricevere l’approvazione od il parere favorevole, scritto e datato, del Comitato etico.

All'uopo lo sperimentatore deve fornire una copia aggiornata del dossier dello sperimentatore e, una volta intrapreso lo studio, tutti i documenti soggetti a revisione.

4.2 - Lo Sponsor

Il glossario delle GCP definisce Sponsor “Un individuo, una società, un’istituzione, oppure un’organizzazione che, sotto propria responsabilità, dà inizio, gestisce, e/o finanzia uno studio clinico” nonché Sponsor-Sperimentatore “un individuo che dà inizio e conduce, da solo o con altri, uno studio clinico, e sotto la cui diretta responsabilità il prodotto da sperimentare viene somministrato, distribuito o utilizzato da un soggetto. Nel termine non sono comprese persone che non siano individui (ad esempio, non indica una società o un’agenzia). Gli obblighi di uno sponsor-sperimentatore comprendono sia quelli di uno sponsor che quelli di uno sperimentatore”.

Lo sponsor ha la responsabilità di adottare e mantenere sistemi di assicurazione della qualità e di controllo della qualità per mezzo di SOP scritte, al fine di garantire che le sperimentazioni siano condotte ed i dati vengano prodotti, documentati e riportati conformemente a quanto stabilito dal protocollo, dalle GCP e dalle disposizioni normative applicabili.

Compiti dello sponsor saranno quindi:

- preparare dettagliate SOP in ottemperanza alle GCP;
- concordare assieme allo sperimentatore il protocollo e controfirmarlo;
- scegliere lo sperimentatore e il centro di ricerca;
- fornire allo sperimentatore un manuale c.d. Investigator’s Brochure, con informazioni corrette e complete sul farmaco in studio;
- notificare e richiedere il permesso di studio alle autorità competenti;
- presentare tutta la documentazione al C.E.;
- comunicare al C.E. ogni variazione del protocollo;

- concedere il farmaco oggetto dello studio e preparato secondo la GMP;
- nominare il Monitor (cfr. infra) e il personale di supporto;
- nominare persone o gruppi per la pianificazione, la supervisione, la gestione dei dati, l'analisi statistica e la preparazione di un rapporto scritto sullo studio (report finale);
- preparare il report finale completo, anche quando lo studio non sia portato a termine;
- gestire il trattamento e il risarcimento economico per i soggetti eventualmente danneggiati dallo studio;
- distribuire, in accordo con lo sperimentatore, la responsabilità nella gestione dati;
- l'elaborazione statistica, il report e i criteri per la pubblicazione.

4.3 - Il Monitor

A volte, lo sponsor può affidarsi ad una Organizzazione di Ricerca a Contratto (CRO), assegnandole il ruolo di responsabile del monitoraggio e del corretto stadio di avanzamento dello studio e della verifica dei dati ad esso riguardanti.

La CRO, a sua volta, nomina un soggetto responsabile, il Monitor, al quale devolve tali compiti, gravandolo della responsabilità, in maniera derivativa, di garantire in collaborazione con il team di sperimentatori, il buon esito dello Studio clinico.

In sostanza, il monitor deve verificare che:

- i diritti e il benessere dei soggetti siano tutelati;
- i dati riguardanti la sperimentazione siano accurati, completi e verificabili per mezzo dei documenti originali;
- la conduzione della sperimentazione sia conforme a quanto stabilito dal protocollo/emendamenti approvati, alle GCP, alle disposizioni normative applicabili.

5. - I SOGGETTI PASSIVI COINVOLTI NEI TRIALS CLINICI: I SOGGETTI CHE PARTECIPANO ALLO STUDIO

Possono individuarsi tre forme distinte di sperimentazione sull'uomo:

- la *sperimentazione terapeutica* cui è propria un'immediata finalità terapeutica;
- la *sperimentazione di nuovi farmaci*: costituisce il fondamento per l'autorizzazione all'impiego di nuovi farmaci o di nuove associazioni farmacologiche e non può prescindere da garanzie di sicurezza ed efficacia determinate dalle GCP;
- la *sperimentazione non terapeutica*: implica un'attività diretta a fini conoscitivi, prescindendo da un utile immediato per la salute del soggetto in esperimento; questa tipologia di studi offrono il vantaggio di poter utilizzare dosi deboli e scalari, l'assenza di fattori di interferenza correlati a patologie; la possibilità di fissare norme utili per l'esplorazione funzionale che solo l'uomo sano può suggerire.

Fondamentale diritto del soggetto sottoposto a sperimentazione è quello di essere informato sullo studio per mezzo di un modulo scritto (modulo del consenso informato), nel quale in un linguaggio chiaro e facilmente comprensibile vengono a lui chiariti:

- che lo studio implica ricerca;
- che la partecipazione del soggetto è volontaria e che questi può ritirarsi dallo studio o rifiutarsi di partecipare allo studio in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici cui il soggetto ha comunque diritto;
- lo scopo dello studio;
- il trattamento previsto dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per randomizzazione ad uno dei trattamenti;
- le procedure dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive;
- le responsabilità del soggetto;
- gli aspetti sperimentali dello studio;
- i rischi o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto e, ove applicabile, per l'embrione, il feto od il neonato;
- i benefici ragionevolmente previsti; laddove non vi è alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, questi deve esserne consapevole;
- la procedura e il ciclo di trattamento alternativi che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e importanti rischi;

- l'indennizzo e il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio o di un evento avverso²;
- le eventuali spese previste per i soggetti che partecipano allo studio;
- che sia regolarmente applicato il diritto all'accesso alla documentazione per una verifica delle procedure dello studio clinico senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni e che, in ogni caso, l'identità del soggetto resterà segreta;
- la persona da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e/o da contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio;
- le circostanze e le motivazioni per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere interrotta;
- la durata prevista della partecipazione del soggetto allo studio;
- il numero approssimativo di altri soggetti che partecipano allo studio.

Il soggetto coinvolto nel Trial clinico, per la durata della attività di sperimentazione, viene tutelato dallo Sponsor che provvede a garantire

² Si definisce Evento Avverso "qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesti in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento", come anche "qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata". In casi limite di risposta negativa ad una somministrazione farmacologica si può verificare un Evento Avverso Serio o Reazione Avversa Seria da Farmaci (Serious ADR), ovvero una manifestazione clinica oltremodo sfavorevole (morte, pericolo di vita, necessità di ricovero in ospedale oppure suo prolungamento, invalidità significativa, rivelazione di anomalia o difetto congenito).

mediante una copertura assicurativa, legale e finanziaria, lo sperimentatore verso le richieste di indennizzo derivanti dalla conduzione della sperimentazione, con l'esclusione di quei reclami imputabili a imperizia, negligenza e imprudenza dello sperimentatore medesimo.

6. - LA RICERCA E LO SVILUPPO TECNOLOGICO NELL'AMBITO DELL'UNIONE EUROPEA

La ricerca e sviluppo tecnologico (RST) è un elemento essenziale nell'organizzazione e nello sviluppo dei paesi industrializzati, come gli Stati membri dell'UE e i paesi candidati alla sua adesione.

La competitività delle imprese e l'occupazione che esse possono creare dipende in grande misura dalla RST, che è anche essenziale per sostenere altre politiche come la protezione del consumatore o dell'ambiente.

In breve, il benessere individuale e collettivo dei cittadini dipende dalla qualità e pertinenza della RST.

Con lo sviluppo della ricerca moderna in un contesto mondiale, l'organizzazione della cooperazione a diversi livelli sia in Europa che in campo internazionale, il coordinamento delle politiche nazionali o europee, il collegamento in rete di gruppi e l'aumento della mobilità di persone e idee diventano quindi una necessità.

Per rispondere a questa sfida la Commissione europea, gli Stati membri e il Parlamento europeo, la comunità scientifica e l'industria si sono impegnati per creare uno "Spazio europeo della ricerca" (SER) e dargli una dimensione internazionale.

Il Sesto programma quadro di ricerca e sviluppo tecnologico o Sesto Programma quadro (2002-2006) è stato il principale strumento finanziario e giuridico della Commissione europea per realizzare lo Spazio europeo della ricerca, parallelamente alle attività nazionali e ad altre attività europee di ricerca cooperativa.

Sulla base del trattato che istituisce l'Unione europea, il programma quadro deve soddisfare due obiettivi strategici fondamentali: rafforzare le basi scientifiche e tecnologiche dell'industria e incoraggiarne la competitività internazionale, promuovendo allo stesso tempo attività di ricerca a sostegno delle politiche dell'UE.

Sulla base degli obiettivi strategici di cui sopra, sono state individuate un numero limitato di priorità, e tra queste spicca la divulgazione dell'etica nella società nel cui ambito si colloca l'applicazione responsabile della scienza e della tecnologia.

In particolare per la divulgazione dell'etica sono stati previsti un collegamento in rete di entità e attività esistenti per la promozione del dialogo in un contesto globale; nonché azioni di sensibilizzazione, formazione, ricerca nel campo dell'etica in relazione alla scienza e alla tecnologia.

Le principali attività della direzione generale della Ricerca volte a promuovere un uso responsabile della ricerca in Europa sono state:

- attuazione della parte del Piano d’Azione Scienza e Società riguardante la dimensione etica della scienza e delle nuove tecnologie;
- applicazione delle regole etiche ai Programmi quadro per la ricerca;
- valutazione etica dei progetti di ricerca finanziati dalla Commissione europea³;
- sostegno, mediante il Sesto programma quadro per la ricerca dell’Unione europea, alle questioni etiche e sociali derivanti dagli sviluppi nella scienza e nella tecnologia;
- divulgazione delle regole e convenzioni internazionali relative all’etica.

Il Piano d’Azione Scienze e Società ha avuto le seguenti finalità:

- rendere le informazioni più accessibili (azione 29);
- dialogo pubblico a livello europeo sull’etica nella scienza (azione 30);
- promuovere la consapevolezza e l’integrità dei ricercatori (azione 31: corsi in campo etico per ricercatori);
- facilitare lo scambio tra i comitati etici;
- promuovere un dialogo sull’etica con le altre regioni del mondo;
- proteggere gli animali impiegati nella ricerca

Va rilevato che un ancora recente (2001) report promosso dal Directorate General for Research ha evidenziato che i paesi europei percepiscono in modo differente il valore della scienza; in particolar modo tale diversità

³ La Direttiva n. 2002/1513/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio ex art. 3 riporta che “tutte le attività di ricerca effettuate con la sovvenzione del 6° FP devono rispettare i fondamentali principi etici”.

nasce dalla maggiore divulgazione delle conoscenze scientifiche nella popolazione.

I paesi dove le conoscenze scientifiche sono condivise dalla maggioranza della popolazione sono più propensi nei confronti della scienza e ne riconoscono un indiscusso potere.

La medicina è in tutta Europa vista come il terreno dove la scienza può dare maggiori contributi alla società.

Per aiutare la società ad ottenere il massimo beneficio dalla scienza e per proteggere i diritti dei cittadini, tra i ricercatori e gli altri membri della società dell'UE si avverte l'esigenza di sviluppare una solida cornice etica per promuovere una ricerca responsabile.

All'uopo, anche nel rispetto delle differenze culturali, la Commissione Europea ha intrapreso una campagna di promozione della scienza e della ricerca che rispetti i fondamentali principi dell'etica.

Pertanto il crescente aumento delle richieste di valutazione di protocolli scientifici in campo biomedico rivolte ai comitati etici richiede una risposta rapida e razionale, in uno scenario internazionale in pieno fermento per l'arrivo di nuovi paesi nel campo delle sperimentazioni.

Tutti i 25 paesi europei hanno C.E. operanti a diversi livelli così come gli altri paesi che fanno parte dell'European Research Area (ERA)⁴.

⁴ L'ERA è costituita dai 25 paesi UE e dai 4 paesi candidati a rientrarvi (Bulgaria, Romania, Turchia e Croazia).

Altri stati “simpatizzanti”⁵ hanno, poi, accettato il VI piano programmatico.

I comitati etici sono organi indipendenti eterogenei che operano a diverso livello a seconda del paese di appartenenza.

Il numero dei C.E. è più elevato di quanto ci si aspettava.

In Belgio, ad esempio, vi sono 200 C.E. ed in Italia circa 296 con doppia funzione consultiva e di approvazione.

Per quanto concerne la tipologia di componenti dei C.E., vi sono soprattutto medici ospedalieri, che sono la maggioranza, e medici ricercatori (soprattutto per specialità quale pediatria o psichiatria).

In alcuni stati vi sono rappresentanti delle religioni, filosofi o esperti di bioetica.

In Scandinavia i componenti non esperti in materie biologiche (lay-person o lay-people) rappresentano addirittura la maggioranza dei componenti.

Numerosi C.E. dispongono di risorse limitate.

La necessità di un database europeo dei pareri espressi dai C.E. è una esigenza generalmente riconosciuta.

Tutti i C.E. riconoscono i principi di Helsinki e di Oviedo, ma non sempre le tradizioni etniche o religiose della loro terra oppure i principi della filosofia morale.

⁵ Israele, Islanda, Liechtenstein, Norvegia e Svizzera.

La composizione interdisciplinare dei C.E. rappresenta uno strumento per affrontare questi nodi cruciali.

In tal senso sia da parte degli sponsor che dai ricercatori viene sollevata la richiesta di C.E. dotati di maggiore professionalizzazione.

Dal canto loro, i C.E. dovranno prendere atto di queste esigenze e trasformarsi in tempi brevi da organi dotati di un ruolo squisitamente consultivo ad uno operativo, da un regime di autocontrollo ad un regime di tipo ispettivo per garantire maggiore livello di trasparenza, armonizzazione e responsabilità.

I paesi che prima vedranno una riorganizzazione razionale dei loro comitati saranno in grado di trainare la ricerca europea, ma proprio per evitare un divario tra i vari stati membri, oltre all'emanazione di direttive comunitarie, gli stessi C.E. hanno avvertito la necessità di interagire tra loro.

Negli ultimi anni gli incontri di respiro europeo si sono moltiplicati al fine di far circolare le idee in tema di ricerca clinica.

Da questi incontro si è giunti alla conclusione che per consentire ai C.E. di fornire valutazioni etiche di qualità in tempi rapidi, sarà necessario non solo operare armonizzazioni e semplificazioni delle procedure esistenti ma anche abbattere le “barriere” tuttora esistenti tra le diverse nazioni.

7. - “FACING THE FUTURE TOGETHER”: UN DIBATTITO SUI COMITATI ETICI EUROPEI

“It is particularly appropriate that we do this today, the sixtieth anniversary of the liberation of Auschwitz ... I am arguing that we need to re-examine the moral legitimacy of what we do, and not be concerned solely with the nice little refinements to the rules and regulations, the processes and the consent forms”.

Nelle parole di Alexander Capron, direttore dell’Ethics, Trade, Human Rights e Health Law, dellaWHO, è riassunto il significato” di un significativo incontro sui comitati etici europei tenutosi a Brussels nel gennaio 2005.

Più di 300 partecipanti erano presenti per i 32 paesi dell’ERA che hanno aderito all’iniziativa⁶.

L’attenzione era focalizzata sui C.E., sia a livello locale che regionale.

La necessità di un dialogo e della costituzione di networks tra i comitati etici locali, ha animato il dibattito.

Il risultato di questo incontro, unico nel suo genere, è stata la presa d’atto che la scienza è in rapido avanzamento e cambierà la società profondamente.

⁶ assenti la Croazia e il Liechtenstein.

La ricerca scientifica e lo sviluppo di nuovi prodotti e servizi conducono continuamente al riferimento ai valori etici che rappresentano una componente integrale della ricerca responsabile, specie in campo medico.

In tal senso si è discussa della necessità dei C.E. di difendere la loro indipendenza dal mondo della ricerca, dai manager degli istituti, dagli sponsor, dagli enti nazionali responsabili che garantiscono la sicurezza e l'efficacia dell'uso di farmaci e/o di tecnologie, dalle istituzioni governative e da altri organi di controllo, incluso il comitato etico centrale laddove esiste.

Anche i rapporti tra comitati dovrebbero essere mutuamente indipendenti.

Gli stessi membri di un comitato non dovrebbero influenzarsi a vicenda.

Un altro modo per garantire l'indipendenza è rappresentato da una attenta definizione delle qualifiche all'interno del comitato, rapportandosi alle conoscenze morali di ciascuno.

La trasparenza del lavoro dei C.E. non è importante solo per l'opinione pubblica ma costituisce un sinonimo di garanzia della qualità.

La conduzione di un C.E. dovrebbe essere trasparente ed aperta ai vari organi di controllo.

La trasparenza, in particolare, è fondamentale nella nomina dei membri, sia quando è su base governativa che spontanea.

La base volontaristica dei comitati etici è uno dei comuni denominatori in larga parte dei paesi europei, ma le risorse sono limitate e ciò compromette il funzionamento di numerose realtà.

Molti partecipanti hanno, tuttavia, osservato che il pagamento di un contributo da parte degli sponsor potrebbe inficiare la serenità di giudizio.

Bert Vanderhaegen, rappresentante del Belgio, ha finanche affermato: “non pago il giudice per avere giustizia”.

V'è, poi, il problema della responsabilità non solo morale ma anche giuridica che viene pesantemente avvertita in tutti i Paesi dell'UE, in particolar modo in Italia e in Germania.

La composizione dei C.E. è eterogenea nonostante i dettati delle Direttive europee.

Nei paesi del Nord Europa il sistema delle recensioni dei comitati è soggetto a regolamentazioni attraverso varie forme.

Componente scientifica a parte è sulle altre tipologie di membri che si gioca la partita della qualità del discorso etico.

Gli eticisti hanno il ruolo di dire non solo ciò che è giusto, ma anche di chiarire il processo di decisione su cosa sia giusto.

La professionalizzazione dei membri dei C.E. è una esigenza imprescindibile per diversi paesi.

In molti stati (Danimarca, UK) vengono organizzati seminari nazionali per divulgare i principi etici.

In Italia esiste il progetto R.E.M. (Diritti ed Etica in Medicina) che coinvolge 64 comitati ed è collegato in rete con un forum.

L'iniziativa è partita dall'Istituto Mario Negri del Sud di Chieti ed organizza meeting e seminari per i membri dei C.E.

Argomento non ancora risolto è quello della figura dei lay-person (letteralmente "profani") cioè dei membri estranei alla scienza e alla biologia.

Tal genere di figura è diversamente concepita nei paesi europei.

Per alcuni il lay-people (Danimarca) è il non-medico, come per esempio il bioeticista o l'avvocato, per altri (Germania) è colui che non è esperto di medicina ma neanche di tutto ciò che gravita attorno ai trials biomedici, come può essere un rappresentante di associazioni cittadine, il quale conosce i diritti umani ma non conosce gli articoli di legge che normano la copertura assicurativa dei farmaci.

In Francia la figura dei lay-person è di recente introduzione e prevede l'ingresso nei C.E. di rappresentanti di associazioni che hanno una lunga storia di dibattiti pubblici su argomenti d'etica.

Nel Regno Unito i lay-person rappresentano l'eterogeneità culturale del paese.

Ad ogni modo, la figura del lay-person è complessa: pressoché da tutti viene considerata una garanzia per il cittadino, ma preoccupa il grado di

preparazione culturale di un soggetto quasi mai esperto in materia di bioetica.

Si avverte, peraltro, la necessità di corsi di preparazione e aggiornamento per la funzione di membro del C.E. ritagliati in base alle necessità reali.

La solidarietà tra membri, inoltre, permette di scambiare informazioni e di creare un gruppo non di professionisti ma di persone preparate in ambito etico.

La preparazione in campo etico e la maturazione di proprie riflessioni è il modo migliore per restare indipendenti.

Altro importante problema è l'accreditamento dei comitati.

Tale esigenza è fortemente avvertita nel Regno Unito, dove la Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committees (GAfREC) valuta gli scopi, il ruolo, la grandezza, la composizione e gli standard di un C.E. prima di farlo operare.

Altro comune problema è il monitoraggio dei trials.

Si giunge fino a 400 notifiche per uno studio.

Ciò genera una mole di lavoro estenuante per cui è stata proposta la realizzazione di una sottocommissione, soluzione, peraltro, adottata già da anni dal Comitato etico della Università degli Studi di Napoli Federico II.

V'è poi lo spinoso problema delle interazioni, intese come cooperazione tra le varie figure che compongono un comitato etico e con le autorità alle quali vanno rapportate le attività svolte.

I C.E. sono chiamati a discutere gli aspetti scientifici dei protocolli in accordo alle normative vigenti nei rispettivi paesi d'appartenenza.

Vi sono, però, situazioni in cui i C.E. e le autorità nazionali prendono decisioni separatamente mentre talvolta sarebbe opportuno che essi collaborassero.

In Germania, ad esempio, le interazioni tra C.E. ed autorità nazionali sono previste nei trials che usano raggi X o radioisotopi.

Spesso la discrepanza tra C.E. e autorità nazionale genera confusione tra sponsor e ricercatori, incrementando il rischio di procedimenti legali.

Per ovviare a ciò in Francia, ad esempio, l'Agenzia nazionale ha cominciato a valutare gli aspetti etici dei trials.

Anche l'interazione con le case farmaceutiche è un campo minato.

L'industria farmaceutica, per ovvie ragioni, è la chiave di volta del processo di approvazione di un trial che spesso viene disegnato a fini commerciali.

Gli sponsor, per esempio, potrebbero indurre i medici a reclutare nuovi pazienti e ciò potrebbe rappresentare un incentivo ad indebolire i diritti dei pazienti verso il trattamento migliore e più appropriato.

Sottoporre questa tipologia di studi al C.E. aiuta a rendere più equilibrato il mercato e, all'uopo, è necessario mantenere un distacco tra C.E. e industria, pur promovendone il dialogo ciò vuol dire innalzare gli standard di sicurezza, senza scendere a compromessi.

L'interazione con i ricercatori è un altro aspetto problematico.

Spesso i ricercatori non conoscono il lavoro dei C.E. e li rappresentano come una macchina burocratica che rallenta il loro lavoro o censura il loro operato.

Una migliore comunicazione tra ricercatori e C.E. permetterebbe di ottenere risultati qualitativi più elevati.

Spesso gli stessi ricercatori non sanno quanto devono dire al paziente arruolato, mentre altre volte ripetono lo stesso errore.

Viene, pertanto, suggerito di aiutare i ricercatori nelle modifiche da apportare ai propri progetti.

Il comitato della Università degli Studi di Napoli Federico II è particolarmente attento a queste problematiche.

Su indicazione dei membri del comitato, un pool di conoscitori della materia indirizzano i ricercatori in relazione alla documentazione da presentare al C.E.

L'interazione tra comitati è, altresì, necessaria per scambiarsi informazioni e far crescere il livello etico di un paese.

Il website della Svizzera, ad esempio, contiene tutte le informazioni su:

- basi legali della ricerca nel paese;
- procedure nazionali per la sottomissione di un trias;
- dettagli dei contatti tra tutti i C.E.;
- richiesta di documenti;

- notizie in altre lingue ufficiali;
- richieste per il report degli eventi avversi seri;
- guida sui comuni errori effettuati durante la sottomissione di uno studio.

Importante, in tal senso, anche il network esistente nel Regno Unito che collega in rete 198 C.E. attraverso un sofisticato sistema (REC Administrators' Database).

Il dialogo tra C.E. è una necessità impellente avvertita da tutti i paesi dell'ERA; si è, pertanto, giunti alla creazione di un Network europeo⁷, i cui primi firmatari sono stati i rappresentanti di Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Slovacchia, Slovenia e Svizzera, ai quali si sono, successivamente, aggiunti i rappresentanti di Austria, Cipro e Paesi Bassi.

⁷ Dichiarazione EUREC (Bruxelles, 27 gennaio 2005) - Creazione di un Network europeo di Comitati etici per la ricerca. 1. I rappresentanti delle associazioni nazionali dei REC hanno stabilito di collaborare al fine di mantenere e sviluppare elevati standard qualitativi per la tutela dei soggetti umani in Europa. 2. Tali rappresentanti si sono impegnati a creare un network di reti nazionali dei singoli REC, denominato EUREC, aperto alle associazioni nazionali dei REC o ai REC nazionali. 3. Il network ha lo scopo di promuovere gli scambi di conoscenze, know-how e informazioni, di divulgare il materiale di formazione tra i membri e di fungere da interlocutore privilegiato della Commissione europea riguardo all'attuazione delle direttive a livello locale. 4. Il network ha inoltre lo scopo di condurre una "ricerca sulla ricerca", ossia una ricerca sulle caratteristiche della ricerca biomedica condotta sugli esseri umani, basata sull'attività dei REC, per favorire la comprensione sia delle ricerche in corso che di quelle già sviluppate. 5. Un sito web interattivo (www.eurec.org) sarà creato per la condivisione delle informazioni e degli strumenti. 6. Allo scopo di favorire il raggiungimento dei principali obiettivi del network, i fondatori cercheranno il necessario supporto economico tramite finanziamenti pubblici da parte delle singole autorità nazionali e della Commissione europea.

8. - CARATTERISTICHE DEI COMITATI ETICI SOVRANAZIONALI NEI PRINCIPALI PAESI EUROPEI

8.1 - Austria

Prima degli anni '80 era praticamente inesistente una legislazione in materia di sperimentazione.

Nel 1984 il Ministero della Salute fece approvare l'Austrian Medicines Act.

Si stabilì che gli sponsor prima di iniziare una ricerca dovevano aver ottenuto l'approvazione da parte di un organo supervisore governativo (the Cumbersome Drug Advisory Board od anche "Arzneimittelbeirat").

Ciò nondimeno un clima di inefficienza subentrato dopo l'emanazione dell'atto provocò un allontanamento dell'Austria dagli studi internazionali.

Dopo il 1996 la situazione è migliorata, grazie anche al recepimento delle Good Clinical Practice (GCP) guidelines divenute legge nazionale nel 1990.

In un primo tempo solo gli studi clinici condotti in ospedali necessitavano di una valutazione da parte di un comitato etico, con il risultato che molti farmaci venivano ammessi senza aver ottenuto un preventivo parere da parte di un comitato etico.

Nel 1993 l'Act on Pharmaceutical Products (Arzneimittelgesetz – AMG) ordinò ai governatori (Landeshauptmann) delle regioni (Länder) austriaci di istituire un comitato etico per i trials clinici al di fuori delle istituzioni nei loro territori.

Gli studi clinici sono regolati dalle norme in appresso.

- Act on Pharmaceutical Products (Arzneimittelgesetz, AMG): provvede a regolare tutto ciò che è materia di farmaci.
- Act on Medical Products (Medizinproduktegesetz, MPG), regola i farmaci che sono oggetto di studio nel contesto di diagnosi o di terapia.

Benché regolino aspetti diversi delle ricerche cliniche, le due leggi prevedono procedure, in pratica, sovrapponibili.

Esistono comitati regionali come l'Ethikkommission des Landes Niederösterreich e l'Ethikkommission des Landes Oberösterreich.

Vi sono, poi, comitati istituiti negli ospedali ed uno costituito dall'Association for Clinical Pharmacology (Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakology und Therapie und Institut für Hypertoniker).

Il comitato deve avere tra i membri oltre a personale medico almeno un giurista, un infermiere, un avvocato dei diritti dei pazienti e una persona che abbia esperienza in campo etico.

In accordo all'AMG, un comitato etico è un organo indipendente composto da esperti medici, esperti provenienti da altri campi e lay-person, organizzati per valutare se i diritti e l'integrità dei soggetti sono preservati.

Il comitato deve anche valutare le competenze scientifiche del ricercatore principale, la disponibilità delle strutture e delle persone coinvolte, i meriti scientifici delle proposte, specialmente in relazione al rapporto rischi/benefici, il processo di reclutamento dei soggetti, la conduzione delle informazioni ai fini dell'assunzione del consenso.

L'AMG prospetta la seguente definizione di trial clinico: "...sistematica valutazione dei prodotti farmacologici ... per scoprire o verificare i suoi effetti, identificarne le reazioni avverse, analizzarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione per stabilirne l'efficacia e la sicurezza".

In riferimento a tali indicazioni non esisterebbero differenze tra ricerche cliniche e non cliniche.

Uno studio per essere accettato deve soddisfare le richieste normative sotto i seguenti aspetti:

- polizze assicurative;
- protezione di particolari gruppi di soggetti,
- informazione ai fini del consenso
- protezione dei dati personali.

Le procedure per gli studi multicentrici sono discusse nel forum dei comitati etici creato nel 1997 dall'Ethics committee della Medical Faculty di Vienna.

Allo stato esistono 32 comitati etici registrati al forum.

8.2 - Belgio

La regolamentazione degli studi clinici è ben articolata in Belgio.

Le prime norme sull'impiego dei farmaci risalgono al 1885 (e ancora oggi alcune di esse sono riprese dalla normativa vigente).

Da allora si sono susseguite nel tempo una serie di leggi e decreti che, tuttavia, non hanno completamente chiarito i dubbi sugli studi che coinvolgono soggetti umani.

In Belgio questo stato di cose viene definito “normative polyphony”.

Le principale normative di regolamentazione della sperimentazione sono elencate in appresso.

- Royal Decree N. 78 del 10 novembre 1967 sulla condotta professionale medica.
- Law on Medicinal Products del 25 marzo 1964.
- Royal Decree del 3 luglio 1969, riguardante la registrazione dei prodotti medicali.

- Royal Decree del 16 settembre 1985 (Decree on the Norms and Rules in Trials on Medicinal Products intended for Human Use), che ha ratificato la Dichiarazione di Helsinki;
- Emendamento del 5 dicembre 1992 al Royal Decree del 16 Settembre 1985 che ha recepito la Direttiva Europea 91/507/EEG sulla “Good Clinical Practice”.
- Act on es obliges (1999), che istituisce i comitati etici locali negli ospedali.
- Emendamento del 24 dicembre 2002 alla Law on Medicinal Products (LMP), che prevede una particolare protezione dei soggetti vulnerabili.

Ogni ospedale deve avere un comitato etico locale (Advising Committee for Bioethics in Belgium).

Il National Council of the Order of Physicians ha un ruolo deontologico pertinente alla ricerca medica e prevede l’obbligo di richiedere l’opinione di un comitato indipendente per l’etica medica.

I comitati etici locali supportano le attività quotidiane del medico dando consigli sugli aspetti etici della pratica clinica ed hanno un ruolo consultivo per ciò che riguarda i protocolli di ricerca sugli esseri umani e sul materiale umano.

In tale ambito, il comitato è responsabile per la protezione dei diritti dei partecipanti, la loro sicurezza e il loro benessere.

Deve lavorare come garante pubblico di questi diritti attraverso le opinioni date sui protocolli nei riguardi delle competenze dei ricercatori e delle tecnologie impiegate.

La composizione strutturale e le procedure operative del C.E. vengono stabilite dal Re.

Il Re, sentito un gruppo di esperti da lui nominati, valuta le condizioni generali sotto le quali un trial dovrebbe essere condotto.

L'intento è di proteggere l'interesse di speciali gruppi, di valutare il disegno dello studio, di responsabilizzare i ricercatori e di seguire le procedure dello studio.

Fermo restando quanto sopra, ogni studio per prendere il via deve ricevere l'approvazione di un comitato etico locale.

Il Re segue gli sviluppi degli studi coadiuvato dal predetto gruppo di esperti.

8.3 - Bulgaria

La Bulgaria ha ancora recentemente (marzo 2001) siglato e ratificato (2003) la Convenzione del Concilio d'Europa.

Le leggi concernenti i vari temi della ricerca sono anch'esse di non lontana recente promulgazione (2000).

- Costituzione della Repubblica Bulgara (SG56/July, 1991): è la principale fonte normativa anche per la ricerca scientifica; in particolare ex art. 29 nessuno può essere sottoposto ad una sperimentazione medica, scientifica o di altra natura senza il proprio consenso scritto; mentre l'art.54 ribadisce che nessuno può essere sottoposto ad un trattamento clinico o sanitario eccetto nelle circostanze stabilite per legge.
- Healthcare Act (Prom. SG 88 1973 e successivi emendamenti): ex art. 31 i medici dovrebbero spiegare con un linguaggio comprensibile ai pazienti la natura della malattia e l'importanza del trattamento.
- Law for medicines and pharmacies for human medicine (Prom SG 36/1995 e successivi emendamenti): contiene le norme concernenti i tests medici sugli uomini (il Capitolo 4 di tale Act è nominato "clinical studies of medicines").
- Codice di etica professionale (Ministero della Salute/SG.79/29 Settembre 2000): contiene le norme etiche per la pratica clinica.
- National Frame Contract: è stato proposto dalle organizzazioni professionali dei medici, degli odontoiatri e dalla National Health Insurance Fund.
- The Law for the protection of personal data (SG. 1-4 Jan 2002), regola il trattamento dei dati personali.

Esistono organi amministrativi e/o comitati etici in ciascun campo della ricerca, il cui scopo è di permettere o approvare le attività nella ricerca.

I Comitati etici locali (LEC) ed il Comitato etico centrale (CEC) rivestono un ruolo fondamentale per gli studi che coinvolgono esseri umani.

Esiste uno Special Committee for permission of Clinical Trials (SCPCT) che si occupa dei medicinali che non sono ancora in vendita in Bulgaria.

L'Executive Medicine Agency del Ministero della Salute fiancheggia i comitati etici e, in sostanza, rappresenta un organo amministrativo che si occupa della conduzione delle attività mediche.

Il CEC è istituito dal Ministero della Salute.

Esso è costituito da 9 membri, di ambo i sessi, distribuiti tra specialisti e non in medicina, la cui carica dura 2 anni.

I LEC sono istituiti presso le istituzioni che si occupano di pratica clinica.

I membri sono nominati dal capo delle istituzioni.

Una commissione è composta da 7 membri ed include una persona senza background medico ed una persona finanziariamente indipendente da istituzioni che si occupano di salute pubblica.

Laddove i membri sono legati ad uno studio, costoro non possono votarne l'approvazione.

I LEC redigono le proprie procedure standard, le quali devono poi essere approvate dall'Executive Agency of Medicines.

Le riunioni dei comitati sono pubbliche e i loro documenti possono essere letti da chiunque.

I CEC controllano l'attività dei LEC.

Ogni anno i LEC presentano un report al CEC sulla loro attività.

I LEC valutano il riscontro che avrà uno studio sulla salute pubblica ed operano un monitoraggio dello studio a livello locale.

I LEC e l'Executive Agency, per ciò che è di loro competenza, controllano direttamente i trials clinici.

In caso di violazioni, essi devono notificarle al capo della corrispondente istituzione medica e al CEC.

Secondo la Law for medicines and pharmacies for human medicine è possibile effettuare uno studio su soggetti umani quando:

- il farmaco non è stato ancora registrato in Bulgaria;
- per migliorare l'efficacia clinica e la sicurezza di un nuovo farmaco;
- per migliorare l'efficacia clinica e la sicurezza di un medicinale già in vendita in Bulgaria o che ha cambiato alcune indicazioni.

Nei primi due casi, le procedure amministrative risultano compendiabili nei passaggi di cui in appresso.

La proposta per la disamina, redatta secondo quanto disposto per legge, deve essere inoltrata al Ministro della Salute.

La proposta è poi sottomessa al Central Commission of Ethics (CEC) presso il Ministero della Salute, che può decidere in due mesi.

Il Ministero della Salute, quindi, esprime un verdetto finale tenendo in considerazione i commenti motivati espressi dalla commissione.

La Central Commission è nominata dal Ministero della Salute.

Laddove l'obiettivo dello studio è quello di migliorare l'efficacia clinica e la sicurezza di un farmaco già in vendita o che abbia cambiato alcune indicazioni, la responsabilità della disamina è delegata ad una speciale commissione con esperti dei diversi campi della medicina (SCPCT).

Questi casi si riferiscono a quelle situazioni nelle quali vi sono ragionevoli dubbi sulla sicurezza o sull'efficacia di un farmaco già registrato in Bulgaria o di un farmaco appena importato e non ancora registrato.

La commissione di specialisti è nominata dal Ministero della Salute, il quale decide anche in quale istituzione avrà luogo la valutazione del farmaco.

Il Ricercatore principale o il promotore dello studio inviano tutta la documentazione concernente uno studio che coinvolge soggetti umani all'Executive Agency for Medicines, al fine di ottenere l'approvazione per iniziare lo studio medesimo.

Uno studio per essere approvato deve essere conforme ai dettati della costituzione bulgara; alla Law on Drugs, Pharmacies and Humanitarian Medicine e ai dettati internazionali.

Uno studio può iniziare solo se si è ottenuto il permesso scritto da parte del presidente della commissione etica di riferimento sulla base delle decisioni del LEC.

Nella prassi, tuttavia, lo studio inizia solo dopo che non è pervenuta alcuna obiezione da parte del direttore dell'Executive Agency for Medicines.

Quando un protocollo è stato bocciato i ricercatori possono appellarsi al CEC.

Uno studio clinico deve essere seguito da un medico che ha almeno due anni di esperienza nella pratica clinica dopo aver ottenuto la specializzazione nella branca di riferimento; il medico deve essere inoltre esperto di farmacologia e tossicologia, deve conoscere i rischi dei trials clinici in maniera approfondita.

Il capo dell'unità dove presta lavoro lo sperimentatore darà il suo beneplacito all'intervento del suo impiegato-dipendente allo studio.

Sia lo sperimentatore principale che il promotore sono responsabili per danni subiti dai soggetti sottoposti a sperimentazione.

Gli studi clinici con prodotti farmacologici sono ammessi se:

- il soggetto ha prestato il proprio consenso scritto dopo essere stato informato dallo sperimentatore principale sulla natura, sull'importanza, sugli scopi e sui potenziali rischi dello stesso;
- il soggetto non è un militare in servizio; un detenuto o un imprigionato con sentenza di morte, eccetto nei casi in cui la partecipazione potrebbe salvare la loro vita e salute.

Non è prevista una copertura assicurativa che indennizzi la morte o eventuali danni.

Il consenso può essere prestato solo da una persona legalmente capace, che ha compreso la natura, gli scopi, l'importanza e i rischi derivanti dallo studio e va fornito personalmente e in forma scritta.

Esso può essere revocato sempre.

Gli studi clinici che coinvolgono minori sono permessi nei seguenti casi:

- il piano clinico è stato disegnato per la diagnosi o la profilassi di patologie specifiche dei minori;
- i risultati ottenuti dagli studi clinici sulle persone di quell'età e le loro interpretazioni non possono essere considerate valide solo per i minori;

Per gli studi sui minori il consenso deve essere dato da entrambi i genitori e va richiesta l'opinione della rispettiva corte regionale.

I minori senza genitori possono essere coinvolti solo in studi clinici terapeutici dopo aver ottenuto il permesso dal corrispondente distretto.

Per i pazienti sotto i 14 anni o interdetti è necessario il consenso scritto del loro rappresentante legale; per i pazienti tra 14 e 18 anni o affetti da parziale infermità di mente, è necessario ottenere il loro consenso scritto così come quello dei loro genitori o rappresentanti legali.

Il consenso non è necessario quando si agisce in urgenza; in tal caso è necessario che almeno due medici prendano la decisione.

Non possono partecipare agli studi le donne gravide, a meno che il farmaco non sia per loro necessario o non possa essere sperimentato su altri gruppi di persone.

Allo stato, la Bulgaria sta ridisegnando le proprie leggi in materia di sperimentazione sui farmaci alla luce della Legislazione europea e, pertanto, è in continuo divenire il suo assetto normativo in tema di questioni etiche.

Dal 1994 è stata istituita la “EYE Bank”.

8.4 - Cipro

Le principali normative di riferimento in tema di sperimentazione sono la Law N. 150(I)/2001, promulgata sulla base delle raccomandazioni della Pancyprian Medical Association, che ha istituito la Cyprus National Bioethics Committee (CNBC) e la Law N. 31 (III)/2001 che ha ratificato la Convenzione di Oviedo sui Diritti dell’Uomo e la Biomedicina.

Esiste un comitato etico centrale e diversi organi locali.

In effetti già prima della legge esistevano tutta una serie di comitati che operavano secondo la dichiarazione di Helsinki e le European GCP Guideline, come ad esempio: the Bioethics Committee of the Institute of Neurology and Genetics, the Scientific Committee of the Pancyprian Medical Association, the Medical and Scientific Advisory Board of the Karaiskakio Foundation and the Medical Research Ethics Committee of the Bank of Cyprus Oncology Centre.

Il CNBC è autorizzato ad istituire i comitati locali, che si occupano della disamina dei protocolli.

Secondo la Law N. 31 (III)/2001 ogni progetto di ricerca deve essere approvato dal CNBC o da un organo da esso delegato.

8.5 - Danimarca

Il sistema dei comitati etici in Danimarca è iniziato alla fine degli anni '70 su base volontaristica dall'iniziativa di alcuni ricercatori.

Criteri di riferimento di questi ricercatori erano il Codice di Norimberga e la Dichiarazione di Helsinki.

Gli esperti danesi, infatti, avevano collaborato alla stesura della seconda Dichiarazione di Helsinki, adottata dalla World Medical Association, a Tokyo, nel 1975.

Immediatamente dopo, nel 1979, la Danimarca diede vita al sistema dei comitati indipendenti, non basati su normativa nazionale, che rimase tale fino al 1992, anno in cui venne istituzionalmente normato.

In riferimento alle regioni esistenti nel paese si decise di costituire prima 7 e poi 8 comitati regionali.

Nelle aree dove sorge un grande ospedale universitario, il comitato afferisce solo ad una regione, come avviene per la città di Copenhagen o la Municipalità di Frederiksberg, dove vengono svolti numerosi studi.

Laddove l'attività di ricerca è minore, il comitato regionale può, invece, afferire anche a più di un distretto (counties).

Successivamente si strutturò un comitato centrale “The Danish National Committee for Biomedical Research Ethics”, con 2 membri provenienti da ciascun comitato regionale, un lay-person, un rappresentante scientifico ed uno ministeriale con funzione di presidente.

Per molti anni le “Recommendations” del Central Scientific Ethical Committee costituirono le basi per il lavoro dei Comitati finché nel 1992 il sistema scientifico dei comitati etici fu regolato dalla legge denominata “Danish Act on the Scientific Ethical Committee System”.

Allo stato il sistema danese si basa sulle seguenti leggi:

- Act on a Biomedical Research Ethics Committee System and the Processing of Biomedical Research projects (Act n. 402 del maggio 2003), che delinea la cornice di valutazione etico-scientifica dei progetti di ricerca biomedica;
- Ministerial Order on Research Ethics and Interim Provisions on Processing Applications for Approval of Biomedical Research Projects Notified to the Research Ethical Committee system prior to 1 May 2004 (M.O. n. 260 of April 2004);
- Ministerial Order on Information and Consent at Inclusion of Trial Subjects in Biomedical Research Projects (M.O. n. 806 del Luglio 2004).

Il sistema danese è piuttosto singolare.

In primis è stato deciso che quelle discipline che entravano in contatto con la ricerca dovessero entrare a far parte del sistema dei C.E..

Pertanto non solo farmacisti, dentisti e medici sono membri del C.E., ma anche infermieri, fisioterapisti, psicologi, biochimici, ingegneri e quant'altri potrebbero partecipare ad una ricerca sulla salute.

In secondo luogo più della metà dei membri sono lay-person, mentre il resto dei componenti è costituito da medici o ricercatori attivi.

Con la legge del 1992 , Act on a Scientific Ethical Committee System, si decise di reclutare i lay-person tra i rappresentati dei concili della contea od organi affini e non dalle organizzazioni di pazienti.

Il comitato ha abitualmente sette membri, dei quali 4 lay-person e tre specialisti.

Larga parte dei membri del C.E. provengono dal concilio della contea cosicché la composizione del comitato segue le elezioni della contea.

I lay-person sono generalmente politici del concilio della contea, la cui nomina è basata su considerazioni politiche.

La nomina degli specialisti è sempre espressione del concilio di contea, ma è soggetta all'approvazione dei tre poli di ricerca universitaria di Copenhagen, Aarhus e Odense.

Molti comitati hanno uno specialista come presidente.

Se il presidente è un medico, il vice presidente è un lay-person o viceversa.

Il Danish Central Scientific Ethical Committee ha 20 membri, 16 dei quali sono designati dai comitati regionali, 2 sono nominati dal Minister for

Science, Technology and Development (tra cui il presidente), e 2 dal Minister for the Interior and Health.

Dei quattro membri ministeriali, c'è solo uno specialista.

Pertanto sia a livello centrale che locale vi è una predominanza di lay-person.

I comitati valutano i progetti di ricerca, e quando possibile partecipano al dibattito etico a livello regionale.

Nell'approvare un progetto di ricerca, i comitati valutano la protezione del soggetto sottoposto a sperimentazione sotto ogni punto di vista.

Laddove un comitato non ha adeguate competenze per valutare uno studio può richiedere la consulenza di un esperto esterno.

Ciò avviene, in particolare, se si tratta di valutare un protocollo che coinvolge bambini o adulti incapaci.

Ogni decisione presa, viene notificata dal comitato al Medicines Agency.

Le procedure di valutazione sono abbastanza simili tra i comitati.

Generalmente tutti i protocolli sono spediti ai membri del comitato, i quali hanno due settimane per redigere una loro valutazione da presentare al presidente.

Qualora questi non riceva alcuna lettera di note sullo studio, può considerare lo studio approvabile.

Secondo la legge danese, tutti i progetti di ricerca che coinvolgono soggetti umani o alcuni tipi di tessuti umani necessitano dell'approvazione da parte di un C.E.

Chiunque inizia uno studio senza autorizzazione può essere punito a 4 mesi di reclusione.

Nel caso di trials medici che prevedono l'utilizzo di prodotti medicinali, è necessario inviare, preliminarmente alla valutazione, la notifica dello studio alla Danish Medicines Agency.

Il ricercatore, e non il promotore, deve fare richiesta di approvazione formale da parte di un comitato etico regionale.

La domanda di parere deve essere conforme alle "Guidelines for Biomedical Research Projects" (Vejledning om biomedicinske forsøg).

Nel caso di studi multicentrici, il ricercatore dovrà solo chiedere l'autorizzazione ad un comitato regionale, ossia il comitato etico regionale della sua area o del luogo dove il ricercatore principale intende svolgere la sua opera di ricerca.

Ad ogni modo, nel caso di studi multinazionali, è sempre necessario richiedere il permesso ad un comitato etico danese.

La valutazione dello studio sarà effettuata solo in seguito ad una corretta sottomissione del progetto di ricerca che per essere valida deve includere i seguenti elementi:

- domanda di parere (application form);

- protocollo (the clinical trial protocol);
- modulo di informazioni e di consenso per il paziente (subject information and the informed consent procedure);
- materiale per il reclutamento dei partecipanti;
- sinossi comprensibile per i lay-person (short resumé in lay terms).

Tutta la documentazione deve essere presentata in lingua danese.

È previsto il pagamento di un contributo spese (fee).

Il comitato ha un termine 60 giorni per effettuare la sua valutazione dopo aver ricevuto una richiesta di parere valida (“valid application”).

Si ha la possibilità di richiedere una sola volta delle informazioni aggiuntive.

Una domanda di parere che è stata bocciata da un comitato etico regionale, entro 30 giorni dalla notifica, può ricorrere in appello al Danish National Committee for Biomedical Research Ethics.

Il lavoro dei comitati è su base volontaristica.

Gli incontri si tengono una volta al mese.

Le comunicazioni tra comitati non sono sempre perfette e, talvolta, le loro scelte risultano divergenti nei confronti di uno stesso studio.

Se un comitato regionale non è in grado di decidere in merito ad un progetto può inviarlo al Danish Central Scientific Ethical Committee.

Negli anni ‘90 si è avvertita l’esigenza di migliorare le schede di informazione e consenso.

Nel novembre 2000 sono state redatte linee-guida sull'informazione e sul consenso nei casi di trials biomedici e, successivamente, si è giunti ad un "executive order".

Tale direttiva si rivolge ai ricercatori, ai soggetti sottoposti a sperimentazione e ai comitati.

Difatti consta di una parte dedicata ai ricercatori nella quale vengono esplicate le ragioni e il ruolo dell'informazione ed una seconda parte per i soggetti in sperimentazione nella quale sono illustrati i loro diritti.

In tal senso il consenso informato deve basarsi su specifici criteri:

- la partecipazione del soggetto ad un trial clinico deve essere assolutamente volontaria;
- il consenso informato deve essere espresso in forma scritta ;
- il consenso del soggetto al trias clinico deve essere esplicito.

Il soggetto che partecipa ad un trial clinico deve essere informato su:

- le ragioni della ricerca;
- tutti i possibili effetti;
- tutti i rischi conosciuti associati al trial;
- gli inconvenienti;
- volontarietà della partecipazione;
- possibilità di abbandonare il trial quando lo ritiene opportuno

Per i minori è previsto un consenso c.d. "surrogato", prestato da coloro che lo hanno in custodia.

Al minore viene illustrato lo studio da parte di un esperto qualificato in comunicazioni.

Talvolta possono essere usati dei disegni per rendere più comprensibile l'argomento.

Se il minore ha più di 15 anni, il comitato, valutate le caratteristiche dello studio, potrebbe richiedere anche il suo consenso.

Per i soggetti permanentemente incapaci o sottoposti a custodia, il consenso è prestato dal tutore, dai parenti stretti o in alternativa dall'ufficio medico.

Le informazioni devono essere somministrate in base alle capacità di comprensione del soggetto.

Dal 12 aprile 2005 le ricerche cliniche con prodotti medicali possono essere effettuate in situazioni di emergenza se è stato ottenuto un consenso surrogato prima dell'inizio del progetto.

In Danimarca negli ultimi anni si è assistito ad un preoccupante fenomeno di non partecipazione⁸ ai trials clinici da parte dei pazienti.

Non solo i pazienti non vogliono entrare a far parte di nuovi studi ma spesso abbandonano quelli già intrapresi mettendo in serio rischio i risultati finali.

Non è chiaro il motivo di questo trend negativo.

⁸ Journal of Internal Medicine 1999; 245: 571-9. Ugeskrift for Læger 1999; 161: 2661-6. Bulletin of Medical Ethics 2000; 159: 13-18. Journal of Internal Medicine 2000; 248: 461-73.

Una serie di studi ha messo in evidenza non univoche motivazioni, tra cui una possibile influenza negativa dei media.

Un comitato regionale monitorizza i progetti di ricerca e ne segue gli eventi e le reazioni avverse serie.

Un comitato regionale potrebbe anche richiedere un report finale dello studio o copia della pubblicazione effettuata.

Nella homepage del Danish Central Scientific Ethical Committee si possono esaminare gli studi in atto.

Le richieste di approvazione possono anche essere inoltrate in formato elettronico.

Esiste una distinzione tra “research biobank” e “treatment biobank”.

Nel primo caso si parla di una collezione di materiale biologico stoccato per la proposta di ricerche biomediche.

Nel secondo caso si intende una biobanca costituita da materiale biologico umano, stoccato con l'intento di effettuare trattamenti sanitari (compresi quelli di prevenzione o diagnosi) di individui concreti.

La costituzione di una biobank deve essere approvata dalla Danish Data Surveillance Authority.

In accordo a quanto indicato nel documento “Statement on biobanks. Proposal for legal regulation of biobanks within the health sector”, ogni studio che intende utilizzare materiale biologico deve essere notificato ad un comitato.

Lo stesso prelievo di materiale biologico a fini di stoccaggio deve essere corredato da un consenso informato (allargato a tutti gli studi che si vorranno fare in futuro) e va compilato un registro dei donatori.

8.6 - Estonia

L'università di Tartu e l'Institute of Experimental and Clinical Medicine della capitale dell'Estonia, Tallinn, sono i più importanti centri di ricerca biomedica in Estonia.

La prima iniziativa nel campo della bioetica cominciò agli inizi degli anni '90.

L'Università istituì l'Ethics Commission of Human Research nel 1990.

Nel 1993 nacque il comitato dell'Institute of Experimental and Clinical Medicine.

Già allora il riferimento operativo di questi comitati era la Dichiarazione di Helsinki, con successiva adesione ai trattati internazionali fino ai documenti del Comitato di Bioetica del Concilio d'Europa.

Secondo la normativa dell'Estonia un trial clinico è finalizzato a valutare l'uso di un prodotto medicinale su soggetti umano in base alla raccolta di

informazioni sugli effetti, il sito bersaglio, l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo, l'escrezione, l'efficacia e la sicurezza del prodotto medicinale.

Viene definito “prodotto medicinale” qualsiasi sostanza per la prevenzione, la diagnosi o il trattamento di malattie o sintomi, per risolvere condizioni di malattie in animali o umani, per la correzione di funzioni vitali in uomini o animali.

Questa definizione fa sì che vengano promossi trials clinici su animali per scopi veterinari, ma anche studi di psicologia e altri tipi di terapie che coinvolgono soggetti umani, come ad esempio le radiazioni.

Nel 1999 le funzioni dell'Ethics Commission of Human Research furono divise tra diversi comitati.

Di seguito vengono elencate le principali norme in materia di sperimentazione.

- Medicinal Products Act (MPA) dell'1 aprile 1996 ed emendamento all'Act del 2001 (RT I 2001, 53, 308) che ha successivamente delineato le norme sui trial clinici.
- Regulation (RTL 2001, 90, 1258) concerning the Requirements for Membership of Medical Ethics Committees for Clinical Trials, Rules of Procedure for Committee, Rate of Fee for Evaluation of Clinical Trials and List of Information to Be Submitted in Order to Obtain Approval (MECCT) a cura del Ministero degli Affari Sociali del 9 luglio 2001.

Il C.E. è un organo indipendente che contiene almeno 7 membri, i quali devono essere indipendenti dal centro di ricerca.

Almeno un componente deve essere estraneo al mondo della ricerca.

I comitati si mantengono sui proventi corrisposti per lo studio dei protocolli.

Il Research Ethics Committee è costituito da 11 persone in Tartu e 20 persone a Tallinn.

I membri del comitato universitario di Tartu sono nominati dal Rettore dell'Università, mentre i membri del Comitato di Tallin sono nominati dal direttore dell'Institute of Experimental and Clinical Research.

I componenti dei comitati sono, generalmente, infermieri, clinici e specialisti in scienze mediche e naturali.

Ci dovrebbe essere un avvocato in ogni comitato.

Avvocato, psicologo, filosofo e teologo sono considerati lay-person.

La Human Research Ethics Committee si occupa della valutazione dei protocolli di ricerca.

Il gruppo dell'University di Tartu è invece dedito all'insegnamento della bioetica allo staff della Facoltà di Medicina.

La bioetica è una disciplina base del curriculum dei membri del C.E.

Il principale compito di un C.E. è la salvaguardia dei diritti dei soggetti che si sottopongono a sperimentazione sia in relazione alla tutela della salute che del loro benessere.

Una ricerca, così come il suo sovvenzionamento, non può iniziare senza l'approvazione dell'Human Research Ethics Committee

Un comitato ha tre 60 giorni di tempo per esprimere il suo parere.

Ogni decisione negativa deve essere motivata.

Ogni comitato può valutare dai 20 ai 40 protocolli al mese.

Laddove la decisione di un comitato non venga accettata lo sperimentatore può ricorrere per vie legali.

8.7 - Finlandia

La scienza e la ricerca giocano un ruolo importante nella società finlandese.

Investimenti pubblici e privati fanno sì che la ricerca e lo sviluppo costituiscano oltre il 3,5 % del prodotto nazionale, che è il tasso più elevato del mondo.

Le fondamenta della scienza e dell'etica vengono apprese a scuola, mentre i modelli etici sono parte integrante degli studi universitari.

Le Università, gli istituti di ricerca, i politecnici e altre organizzazioni di ricerca hanno creato dei gruppi di risposta per risolvere dei casi che vengono alla loro attenzione.

Esistono diversi National Advisory Boards che promuovono l'etica nella ricerca e nella pratica comune e ne seguono gli sviluppi in Finlandia e all'estero.

Un ricercatore che ha dei dubbi riguardo ad un caso che sta trattando può richiedere una consulenza al National Advisory Board on Research Ethics, che è un collegio di esperti nominato dal Ministro dell'Educazione ed è responsabile della divulgazione e della promozione delle informazioni concernenti l'etica nella ricerca.

Il National Advisory Board on Research Ethics venne fondato nel 1991 per indirizzare sulle questioni etiche relative alla ricerca ed agli avanzamenti dell'etica nella ricerca in Finlandia (Decree 1347 of 15 November 1991).

Allo stato in Finlandia vi sono 21 ospedali distrettuali e 30 comitati etici.

Esiste, poi, un numero imprecisato di comitati etici istituzionali nelle diverse università, negli istituti di ricerca, nei dipartimenti di psicologia, i quali operano una valutazione dei progetti che non sono coperti dalla legislazione finnica (come per esempio questionari sulla sopravvivenza).

In appresso vengono riportate le principali normative in materia di sperimentazione.

- Il Medical Research Act (MRA, Statute No. 488/1999), entrato in vigore il primo Novembre 1999 per regolamentare la ricerca scientifica che ha come oggetto un intervento sull'integrità della persona, sull'embrione o su un feto umano, si prefigge l'obiettivo di migliorare la conoscenza

delle cause, dei sintomi, della diagnosi, del trattamento e della prevenzione delle malattie o dell'etiogenesi delle malattie in generale.

- Il Medical Research Decree (MRD, Statute No. 1999), affronta vari temi della ricerca, tra cui le condizioni per il consenso.
- La Regulation on Clinical Trials on Medicinal Products in Human Subjects (Regulation 1/2001 del 4 Aprile 2001), pubblicata dalla National Agency for Medicines, esplicita i requisiti per condurre un trial clinico in Finlandia, facendo riferimento alla Dichiarazione di Helsinki-Tokyo e alle istruzioni delle GCP dell'Unione europea.

I comitati etici degli ospedali distrettuali sono responsabili di una pre- valutazione degli aspetti etici di una ricerca medica.

Le Sub-Committee on Medical Research Ethics dell'Advisory Board on Health Care Ethics valuta gli aspetti etici degli studi multicentrici in collaborazione con i comitati etici di ricerca (Ethics Committees of Hospital Districts).

Molti istituti di ricerca hanno dei propri comitati etici di ricerca (Institutional Ethics Committees) per valutare quelle ricerche che non vengono regolate dal Medical Research Act.

Il National Advisory Board on Research Ethics dura in carica 3 anni, durante i quali i membri si riuniscono circa 8 volte.

Il suo Segretario Generale è scelto dalla Federation of Finnish Learned Societies.

Il Board è costituito da un presidente, un vice-presidente e 8 membri.

Essi rappresentano le principali discipline in termini di etica nella ricerca e sono autorità primariamente responsabili dell'etica nella ricerca.

L'Advisory Board on Health Care Ethics è costituito da un presidente, un vice-presidente e 18 membri.

Ne fanno parte pazienti, lavoratori del settore della salute (providers of health care services), professionisti della cura della salute (health care professionals), avvocati e ricercatori.

Almeno 4 componenti devono essere membri del Parlamento.

I comitati etici sono nominati dagli ospedali distrettuali e sono registrati ufficialmente negli uffici provinciali.

La legge prevede che ogni distretto abbia un suo comitato etico, ma non è detto che questi lavorino come entità separate poiché essi possono riunirsi.

La grandezza, la composizione e le aree tematiche sono disciplinate dalla Medical Research Act (MRA).

Il comitato deve comprendere un presidente, sei membri di area medica, almeno altri 2 professionisti non medici e 2 lay-person.

La MRA si rifà all'Administrative Procedure Act (APA, Statute No. 598/1982) per la revoca dei membri del comitato.

Il National Advisory Board on Research Ethics ha numerosi compiti, tra i quali:

- avanzare proposte di legge alle autorità governative su argomenti concernenti l'etica nella ricerca;
- lavorare come un collegio di esperti per trovare delle soluzioni etiche sollevate dalla ricerca;
- promuovere iniziative per far avanzare l'etica nella ricerca e stimolare discussioni concernenti l'etica;
- monitorare gli sviluppi internazionali nel campo e prendere attivamente parte alle cooperazioni internazionali;
- informare l'opinione pubblica riguardo all'etica nella ricerca, organizzando seminari o forum di discussione.

Il Board è anche autore di linee guida per la buona pratica scientifica e per le procedure fraudolente in ambito scientifico (la cui terza edizione è stata pubblicata nel 2002).

Ciò nondimeno, essendo semplicemente un organo di supervisione, le sue decisioni non sono vincolanti.

L'Advisory Board on Health Care Ethics fu istituito tramite un emendamento all'Act on the Status and Rights of Patients (785/1992, amendment 333/1998), quale istituzione integrante del Ministero degli Affari Sociali e della Salute.

È un forum costituito da diverse parti implicate in argomenti concernenti la cura della salute, i diritti e lo status del paziente.

In accordo ai dettati dell'Advisory Board on Health Care Ethics (494/1998), esso:

- propone iniziative, anima il dibattito, prospetta raccomandazioni sulle questioni etiche della cura della salute ed organizza incontri pubblici sull'etica,
- lavora come un collegio di esperti nello sviluppo della legislazione sulla cura della salute;
- colleziona informazioni riguardo l'etica nella cura della salute e sul dibattito internazionale su questo tema;
- segue lo sviluppo della cura della salute e le relative tecnologie da un punto di vista etico.

In sintesi, si tratta di un forum di discussione su argomenti riguardanti l'etica, che propone raccomandazioni, statuti ed opinioni, ma essendo un organo che funge da supervisore, le sue decisioni non solo legalmente vincolanti.

Il Board ha una Sub-Committee on Medical Research Ethics (TUKIJA).

Essa dà opinioni etiche sui protocolli di ricerca multicentrici internazionali, lavorando con il comitato etico dell'ospedale distrettuale (ethics committees of hospital districts) dove ha sede il ricercatore principale per la Finlandia.

Inoltre supporta questi comitati per ciò che concerne l'etica delle ricerche cliniche, organizzando training sull'argomento.

Secondo il Medical Research Act (488/1999), un comitato etico indipendente opera la pre-valutazione e dà un'opinione favorevole su un trial clinico prima che esso possa essere iniziato.

La pre-valutazione concerne lo studio del progetto di ricerca secondo la legislazione nazionale in tema di protezione dei dati personali, gli obblighi internazionali concernenti lo status dei soggetti che si sottopongono ad una sperimentazione, le norme e le linee guida governative in materia di ricerca medica.

I più importanti elementi da tener presente sono i dettati della Convenzione dei diritti dell'uomo e della biomedicina del Concilio d'Europa e la Direttiva europea 2001/20/EC sulla buona pratica clinica nella conduzione dei trials clinici.

Gli Institutional Ethics Committees sono per grandezza e composizione sovrapponibili ai comitati etici degli ospedali distrettuali e si occupano degli studi che non rientrano nelle competenze degli altri comitati.

Dopo aver valutato se un progetto di ricerca è conforme alle normative nazionale e internazionali in tema di eticità, il comitato etico deve soffermarsi sul bilancio rischi-benefici per il paziente, giacché gli interessi del soggetto sottoposto a sperimentazione sono sempre superiori agli interessi della scienza.

Se una proposta riceve un parere negativo da un comitato etico, essa può essere rimandata alla Sub-Committee on Medical Research Ethics per una rivalutazione.

La legge stabilisce che nessun trial può essere iniziato senza l'approvazione di un comitato etico competente.

Il consenso informato riveste un ruolo principe nella disamina di un progetto di ricerca.

Particolarmente sentito, ad esempio, è il tema della sottomissione a studi clinici di soggetti vulnerabili che viene affrontato dalla Regulation on Clinical Trials on Medicinal Products in Human Subjects.

8.8 - Francia

Nella metà degli anni '70 in Francia sono proliferati comitati etici locali, organi istituiti in seno alle diverse strutture ospedaliere, soprattutto pubbliche (ospedali locali o regionali, servizi specializzati) e talvolta creati dagli stessi consigli dipartimentali dell'Ordine dei medici.

La Legge Hurriet n. 88-1138 del 1988 ha ricondotto almeno in parte il controllo della ricerca sotto un quadro giuridico omogeneo, completato successivamente dalla legge 94-630 del 1994 e dalle leggi a più ampio respiro bioetico (legge n.94-653 sul rispetto del corpo umano, legge 94-548 sul trattamento dei dati nominativi aventi come fine la ricerca medica).

Essa ha introdotto il sistema dei Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB).

Questa legge propone una regolamentazione della ricerca sugli individui.

La legge del 25 Luglio 1994 prospetta gli obblighi dei promotori laddove le ricerche biomediche possano causare risultati negativi per il soggetto.

La legge del 1 luglio 1998 ha istituito le AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) che rappresentano le autorità di riferimento del comitato se la ricerca riguarda prodotti farmaceutici, farmaci o cosmetici, in accordo a quanto prescritto dall'art. L793-1 del Code de la Santé Publique.

Allo stato possono distinguersi i Comitati per la Buona Pratica Clinica, i Comitati per la protezione delle persone nella ricerca biomedica (CCPPRB), i comitati clinici ed i comitati istituiti per affrontare altre istanze etiche nazionali o locali.

Ad essi va aggiunto il Comitato Consultivo Nazionale per le Scienze e per la Vita (CCNE): istituito con decreto presidenziale nel 1983, rappresenta un organo che, per la sua composizione e per il suo ruolo, ha l'autorità per pronunciarsi su qualsiasi emergenza che comporti un problema di ordine etico.

Ogni regione ha almeno un CCPPRB; in base alle esigenze della regione medesima, tuttavia, in accordo ad un'arrêté del 28 settembre 1990, il numero può variare da un minimo di uno ad un massimo di sette.

Fa eccezione l'Ille de France che vanta 40 comitati.

I CCPPRB sono raggruppati in una Conferenza nazionale che si riunisce in un Meeting annuale sui temi di massimo interesse per la ricerca biomedica.

Il CCNE è costituito da 32 membri più il presidente nominato dal Presidente della Repubblica.

Almeno 4 membri sono di nomina presidenziale, scelti tra esponenti del pensiero filosofico e spirituale.

Quattordici membri sono scelti tra personalità emerite nel campo dell'etica e nei settori di pertinenza dei Ministeri dell'Educazione, della Ricerca, dell'Industria, del Lavoro, della Sanità, della Giustizia, della Famiglia e delle Comunicazione.

Altri 14 membri sono esponenti del settore della ricerca, rappresentanti dei principali Istituti Nazionali della Ricerca e delle Università

I CCPPRB rispondono nella loro composizione ai principi del pluralismo, della pluridisciplinarietà e dell'indipendenza.

Generalmente i CCPPRB hanno sede presso ospedali o cliniche universitarie e in qualche caso presso l'autorità governativa regionale per la salute e gli affari speciali (DRASS Direction régionale des affaires sanitaires et sociales).

I membri del comitato sono scelti dal rappresentante del Prefetto da una lista di candidati proposti da un'autorità (DRASS) o un'organizzazione abilitata a farlo.

Secondo il principio della pluralità vi sono due liste di nomi, la prima è proposta da grandi realtà regionali e nazionali nel campo della ricerca biomedica (directeurs D'UFR, directeur général de l'INSERM), mentre la seconda dal Councils in the Department of the medical profession (ordre des médecins).

I CCPPRB sono costituiti da 12 membri titolari e 12 supplenti, con una prevalenza di componenti provenienti dal settore della Sanità (8 membri dei quali: 4 ricercatori, un medico generalista, due farmacisti ed un infermiere) rispetto ad altre categorie (un bioeticista, uno psicologo, un giurista).

I farmacisti sono scelti tra i nominativi del loro albo professionale; l'infermiere è proposto dal direttore dell'istituto di cura o dal direttore regionale per gli affari sociali; gli eticisti attraverso i rettori delle accademie, i rappresentanti della sfera sociale dal mondo associazionistico, lo psicologo attraverso il responsabile di associazioni professionali e istituti di cura, gli esperti in legge attraverso il presidente della suprema corte.

Ogni membro non può appartenere a più di un comitato.

I comitati devono ricevere l'approvazione per decreto del Ministero della Sanità per poter operare.

Tale approvazione può essere revocata se il Ministro ne ravvisa l'opportunità.

Il sovvenzionamento è garantito dai diritti fissi pagati dai promotori per la disamina dei singoli progetti di ricerca.

L'esercizio delle funzioni di membro del comitato sono gratuite ma è prevista una diaria come rimborso delle spese sostenute e un'indennità per colui che opera da relatore.

I comitati locali hanno una composizione varia in funzione del numero di medici e di non-medici rappresentati all'interno di essi e sono per la maggior parte enti privi della personalità giuridica, operando all'interno delle più disperate strutture o enti.

Il CCNE ha il compito di offrire propri pareri sulle questioni etiche che vengono sollevate dalla ricerca nel campo della biologia, della medicina e delle professioni sanitarie, problemi riguardanti tanto i singoli soggetti umani che determinati gruppi sociali in generale.

I CCPPRB, detti anche Comitati per la ricerca, creati dalla legge Hurriet, sono stati modificati nel corso degli anni '90 da un susseguirsi di nuove disposizioni legislative (L 90-872, Circolare del 24 ottobre 1990 sul ruolo degli istituti di cura nella protezione delle persone che si sottopongono alla ricerca biomedica; circolare del 1 ottobre 1990 relativa all'attuazione dei Comitati, Decreto 97-888).

I CCPPRB esprimono dei pareri risultato di un'attenta valutazione non solo rivolta alla pertinenza scientifica dello studio proposto ma soprattutto alla protezione dei partecipanti, come, del resto è specificato dal loro nome.”

Il CCNE affronta i grandi problemi della società, talvolta interpellato dagli stessi CCPPRB, che possono sottoporre all'attenzione temi di natura etica.

Il Ministro della Sanità prima di prendere una decisione chiede il parere sia al CCNE che ai CCPPRB.

Pertanto la funzione dei CCPPRB seppur limitata alla verifica di un consenso dato, informato dal soggetto in casi da lui non decifrabili, è di primaria importanza per lo stesso inizio di uno studio, constatata l'influenza che gli stessi hanno sulle decisioni ministeriali e sulla produzione di norme amministrative, di autorizzazioni alla prosecuzione della sperimentazione.

I comitati locali sono quelle entità rimaste fuori dal quadro normativo che disciplina l'attività dei CCPPRB.; si occupano, generalmente, della riflessione sui principi morali dell'attività terapeutica e di ricerca.

La legge impone che uno studio deve essere condotto sotto la guida di un medico che ha appropriate esperienze, che lavora secondo precise indicazioni scientifiche e nel pieno rispetto della persona umana.

È necessario che ogni studio intrapreso abbia l'approvazione di un comitato.

La riforma del 1998 ha diviso le competenze: da un lato vi sono gli studi di competenza della AFSSAP, in maggioranza proposti da industrie farmaceutiche; dall'altro lato vi sono gli altri studi che sono di competenza della DGS e che non riguardano prodotti medicali o studi su farmaci, ma sono studi psicologici, epidemiologici, genetici, promossi da istituzioni (hospital centres, INSERM, CNRS).

I CCPPRB esprimono un parere obbligatorio per l'attuazione di una sperimentazione.

La validità scientifica dello studio è giudicata dai medici e dagli scienziati, mentre sotto il profilo etico è il comitato nel suo insieme ad esprimersi.

Il comitato valuta in base a regole deontologiche ed etiche i protocolli di ricerca sottoposti alla sua attenzione.

In particolare, ex art. L209-18 del Codice di Costituzione della Salute Pubblica, i CCPPRB hanno il compito di valutare la legale validità della ricerca considerando la protezione delle persone, specie in rapporto alla rilevanza del progetto, l'adeguatezza dello scopo prefissato, le modalità di informazione dei soggetti, la protezione dei partecipanti, le modalità di arruolamento.

Tutti gli studi che coinvolgono individui necessitano della presentazione da parte del ricercatore principale al CCPPRB di competenza.

Dopo aver ottenuto il parere del comitato di pertinenza, lo sperimentatore principale invia al Ministro della Sanità una lettera d'intenti corredata da tutta la documentazione prescritta per legge.

I pareri sfavorevoli hanno conseguenze giuridicamente rilevanti poiché il Ministero della Salute, dopo averne ricevuta copia d'ufficio, può vietare la realizzazione della sperimentazione sulla base di quanto prospettato da tale consesso di specialisti.

Il report Hurriet del 2001 ha messo a nudo i pregi ed i difetti del sistema francese.

Non sempre è facile trovare degli esperti che riescano a conciliare il loro lavoro con quello del C.E., oppure non ci sono abbastanza filosofi o uomini di legge esperti in bioetica.

Allo stato, la Conferenza nazionale dei CCPPRB si sta occupando del miglioramento dell'applicazione delle European Directive on Good clinical practice.

Nel Settembre 2003 il CCNE ha pubblicato un lavoro sulla trasposizione nazionale dei dettati europei.

Attualmente è operativo un forum on-line promosso dal CCPPRB della provincia di Lille per la discussione di temi nazionali ed internazionali.

8.9 - Germania

Nel paese che ha vissuto il Processo di Norimberga, l'evolversi della figura dei C.E. ha avuto un travagliato iter legislativo, centrale e regionale.

Subito dopo la Dichiarazione di Helsinki gruppi di medici si adoperarono per organizzare un dibattito etico nel paese.

La legge Fondamentale della Repubblica Federale Tedesca prevede all'art. 74 comma 19, la possibilità per i Lander di legiferare in tema sanitario.

Pertanto nell'ambito di questi si istituiscono delle commissioni etiche ad opera degli Ordini dei Medici, con valenza interna.

I Regolamenti professionali dei singoli Ordini accennano raramente al funzionamento dei comitati e per di più solo in riferimento all'attività del medico nel campo delle sperimentazioni cliniche su esseri umani.

Le commissioni etiche operano in base ad un regolamento procedurale che segue il progetto pilota del "Comitato delle Commissioni Etiche Mediche" (Arbeitskreis Mediziner Ethik-Kommissionen), il quale, tuttavia, non opera in un quadro giuridico-deontologico legittimato.

Per avere un esplicito riferimento normativo alle azioni del comitato etico bisogna fare riferimento alle Leggi sui medicinali (Gesetz über Medizinprodukte) e la successiva regolamentazione delle trasfusioni (Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens).

La Legge sui prodotti farmaceutici (AMG) prevede regole di condotta nella sperimentazione clinica, imponendo che i ricercatori non possono

iniziare uno studio prima di aver ottenuto un parere positivo da parte di un C.E., fermo restando che quest'ultimo deve essere strutturato sulle leggi federali.

Pur sviluppandosi la rilevanza del parere etico delle commissioni, è ancora aperto il dibattito sulla qualificazione giuridica da assegnare agli atti promanati dalle stesse.

In dottrina si obietta che le Commissioni non hanno solo natura privatistica, ma sono delle Behörde (autorità) inserite in organismi di natura pubblicistica come Ordini professionali od Università.

La giurisdizione delle Etik-Kommissionen (EK) universitarie è limitata all'Università di appartenenza, così come quella delle associazioni mediche lo è nei confronti degli stati federali.

I C.E. non sono generalmente limitati ad alcuni tipi di ricerca, ma per alcuni argomenti devono essere registrati presso alcune istituzioni come la Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (Federal Ministry for Drugs and Medical Devices) o la Bundesamt für Strahlenschutz (Federal Ministry for Radiation Protection).

In Germania esistono 50 comitati etici.

Ogni Bundesland (stato federale) deve avere un suo C.E.

Essi si trovano ubicati nelle sedi delle associazioni mediche (Landesärztekammer) e si occupano della disamina etica dei progetti di ricerca dei medici che non sono membri della Facoltà dell'Università (in

quanto molte delle Università con un Dipartimento di Medicina hanno il loro proprio C.E.).

I C.E. si occupano di tutti i progetti di ricerca che coinvolgono individui umani, non solo su proposta di medici ma anche di psicologi ed altri soggetti.

Molti progetti per legge (ci sono differenti leggi per le ricerche con farmaci o con dispositivi medicali) richiedono la valutazione di un C.E.

Alcune leggi (potrebbero differire di poco tra uno stato federale e l'altro) richiedono anche una disamina da parte di un C.E. per assicurarsi che corrispondano ai dettati delle Good Clinical Practice.

Non esiste un Comitato nazionale che coordina le attività dei singoli C.E., ma esistono delle linee-guida per determinati argomenti.

Due volte l'anno i rappresentanti di tutti i C.E. si incontrano in maniera più o meno informale per discutere sulle questioni relative al lavoro quotidiano quali ad es. l'armonizzazione dei procedimenti, le forme di applicazione, le polizze assicurative etc.).

Da questi workshop nascono dei documenti contenenti raccomandazioni che, tuttavia, non hanno alcuna valenza legislativa.

Benché non sia prevista una responsabilità per i membri del comitato, si è avvertita, comunque, la necessità di una copertura assicurativa.

In genere i C.E. sono sovvenzionati dall'Università o dai rimborsi pagati dagli sponsor o dalle associazioni di medici (Ärzttekammer).

Il C.E. può essere costituito da 18 membri suddivisi in due gruppi (ciascun gruppo di 9 componenti si incontra una volta al mese).

Sono previsti 10 medici (tra cui un farmacologo, un radiologo ed un pediatra), due avvocati, un tecnico esperto di dispositivi medici, 2 infermieri e due esperti in Scienze Umane (es. Eticista, Teologo).

Gli stessi membri di un C.E. possono, poi, individuare delle persone interessate a lavorare nel comitato.

Tali candidature vengono sottoposte al vaglio del Preside della Facoltà per essere poi inoltrate al Rettore dell'Università, che formalizza la nomina.

I membri restano in carica 4 anni, salvo conferma della nomina da parte del C.E.

Il comitato etico è anche dotato di un ufficio di segreteria, la cui composizione è variabile.

Ogni C.E. ha delle proprie procedure che abitualmente seguono le raccomandazioni dei working shop.

Tutte le indicazioni circa tali procedure possono essere trovate sul website di ciascun comitato.

Allo stato è in discussione la realizzazione di un registro nazionale delle sperimentazioni.

8.10 - Grecia

La patria di Ippocrate è in pieno fermento per ciò che concerne il tema dei comitati etici, tuttavia il loro numero è ancora esiguo.

La Grecia ha firmato la Convenzione sui Diritti Umani e l'ha ratificata nel 1999.

Le principali normative di riferimento per l'attività dei comitati etici sono riportate in appresso.

- Decree del Greek Ministry of Health, Welfare and Social Security A2/OIK 3061 del giugno 1978, che ha introdotto l'obbligo del versamento di un contributo economico per lo studio di protocolli da parte di comitati etici.
- Ministerial Decision A6/10983/1 del dicembre 1984, che detta i requisiti per la salvaguardia delle parti coinvolte nella ricerca, con esplicito riferimento alla Dichiarazione di Helsinki.
- Law 2071 del 1992 riguardante l'ammodernamento del sistema sanitario.

Nel 1997 è stato istituito il National Bioethics and Deontology Committee.

Allo stato, è in discussione una legge in Parlamento per dare la possibilità ai cittadini di non essere informati della partecipazione ad un trial clinico, secondo quanto richiesto da parti dell'opinione pubblica.

Il Board of Directors of the National Drug Organization (EOF) ha la funzione di comitato etico centrale.

Esso è composto da 13 membri, tra i quali medici, farmacologi, avvocati, economisti ed un giudice.

Il National Bioethics and Deontology Committee (simile al nostro Comitato Nazionale per la Bioetica) collabora alle decisioni ministeriali in tema di sperimentazione.

Il National Drug Organization (EOF) è, invece, l'organo deputato alla valutazione dei trial farmacologici e al post-marketing dei progetti approvati.

La funzione dei comitati locali è divisa tra il Board of Directors dell'ospedale dove si eseguirà la sperimentazione e l'Hospital Ethics Committee, laddove l'ospedale sia dotato di tale organismo.

La Sezione 47 della Law 2071 detta le norme di riferimento per il consenso informato e la protezione dei diritti dei pazienti.

Prima del 1992, i pazienti erano solo protetti da norme di carattere generale come la Costituzione ed i codici civili e penali; la Law 2071 ha invece delineato precisi criteri per valutare l'accettabilità dei trials biomedici.

8.11 - Irlanda

In accordo alla legge irlandese un trial clinico è la conduzione di una ricerca sistematica o una serie di ricerche con il proposito di accertare gli

effetti dell'assunzione di una o più sostanze o preparati che potrebbero avere un effetto farmacologico.

Vengono, pertanto, sottoposti a trials clinici anche sostanze con effetti nutrizionali come ad esempio gli integratori alimentari così come tutti i preparati che possono essere usati per un trattamento medico.

La principale norma di riferimento è denominata Control of Clinical Trials Act (N. 28/1987 del 22 dicembre 1987, CCTA).

Il controllo dei trials clinici è operato dal Ministero della Salute.

Vi sono approssimativamente 52 comitati in Irlanda e nessuna istituzione centrale.

La maggior parte di essi si trovano negli ospedali e nelle Università.

L'Act del 1987 non prospetta criteri per la composizione o le norme procedurali dei comitati etici.

Il Ministero della Salute deve, tuttavia, approvare la nomina dei membri del C.E. e le loro relative qualifiche.

La composizione dei C.E. può essere successivamente cambiata solo previa approvazione del Ministero.

Sempre il Ministero della Salute ha il potere di emanare norme integrative dell'Act, incluse le norme procedurali per i comitati etici.

Larga parte dei C.E. segue le indicazioni della Dichiarazione di Helsinky, ma ciascun comitato definisce i propri standard operativi e la propria composizione.

L'Irish Medicines Board è l'organo del Ministero della Salute al quale viene notificata la ricerca.

Per ogni studio viene individuato un comitato etico che, poi, valuterà il progetto di ricerca.

Il comitato può decidere solo dopo una preliminare valutazione del rapporto rischi/benefici.

Prima di intraprendere una ricerca clinica, come si è accennato, bisogna notificare il progetto al Ministero della Salute.

Il Ministero può accettare o rifiutare la scelta da parte del ricercatore di interpellare un determinato comitato etico; nel secondo caso ne viene nominato un altro d'ufficio.

Se il comitato prescelto incontra il favore del Ministro, tale organo deve dare una opinione sulla giustificazione del trial e le circostanze sotto le quali si è proposto di condurre lo studio.

Se il trial viene approvato, la decisione deve essere notificata al Ministero in forma scritta.

Ogni comitato ha il proprio format di richieste.

Allo stato, è all'esame del governo irlandese la realizzazione di ente centrale che si occupi della responsabilità per i fondi e sciolga i comitati.

Va segnalato che un emendamento al Clinical Trial and Drugs Act (1990) esplicita che nessuna azione o procedura potrà essere intentata o proseguita (eccetto il caso di volontaria omissione o mancanza grave) nei

confronti del Ministro, del Comitato Consultivo Nazionale sui Farmaci (o qualsiasi persona che agisca come membro, funzionario o dipendente di esso), di un comitato di etica (o qualsiasi membro di esso), per il recupero dei danni conseguenti ad ogni lesione a persone o beni che si sostenga sia stata causata, o concausata, a ragione o a seguito di una delle funzioni loro imposte a norma dei Control of Clinical Trials Acts del 1987 o del 1990.

8.12 - Lituania

La Lituania ha siglato (1997) e poi ratificato la Convenzione sui diritti umani (2003) di recente.

Parallelamente si è intensificato il dibattito etico sulla ricerca medica.

La ricerca è definita come “la verifica delle ipotesi attraverso il metodo scientifico e lo sviluppo della conoscenza riguardo alle caratteristiche della salute umana” (Art. 1 Subs. 1 LEBR).

La Lituania ha chiaramente espresso la volontà politica di considerare oggetto di ricerche biomediche non solo gli individui, ma anche i feti, gli organi, le cellule ed il materiale genetico, i cadaveri ed eventuali documenti riguardanti aspetti della pratica medica.

Gli embrioni umani possono essere utilizzati solo per studi non invasivi e comunque la loro creazione a tal fine è vietata.

La Law on Ethics of Biomedical Research (2000) si occupa dei vari aspetti della ricerca scientifica in campo medico.

Tra il 2000 ed il 2001 sono stati emanati i decreti di cui in appresso:

- Health Care Ministry Decree on the Procedure to issue approvals to conduct Biomedical research (n. 570, 2000): dispone le procedure da seguire per condurre uno studio clinico.
- Health Care Ministry Decree on the Procedure for the Estimation and Covering of Expenses Incurred by Research Subjects.
- Lithuanian Bioethics Committee Decree on the List of the Documents to be presented by sponsor of Biomedical research and (or) by the Principal Investigator in order to be Authorized to conduct Biomedical Research.

In accordo alla Law on Ethics of Biomedical Research (LEBR) esistono due tipi di istituzioni che hanno responsabilità legale per ciò che concerne gli studi clinici: il Lithuanian Bioethics Committee (LBEC) ed i Regional Biomedical Research Ethics Committees (RBREC).

Il primo è espressione del Ministero della Salute e riceve sovvenzionamenti statali.

Il secondo riceve dei contributi per la disamina dei protocolli.

Il LBEC dà mandato ai RBRECs di valutare i progetti di ricerca biomedica. Questo mandato può essere revocato se questi ultimi non lavorano appropriatamente.

Se lo studio concerne un prodotto farmaceutico è necessaria la prescrizione della State Medicines Control Agency.

Quando si tratta di studi con dispositivi medici è necessario avere una “raccomandation” da parte della State Health Care Accreditation Agency.

Il LBEC fu istituito nel 1995, per molto tempo prima le sue funzioni erano state svolte attraverso leggi speciali.

In seguito il Ministero della Salute nominò un gruppo di specialisti medici e non con il compito di promuovere lo sviluppo dell’etica.

Lo stesso comitato centrale si adoperò per la realizzazione di un network di comitati etici regionali e locali.

Ancora oggi è responsabile delle procedure di monitoraggio e di educazione dei membri dei RBRECs.

Allo stato v’è un solo comitato regionale (istituzionale), l’Ethics Committee della Kaunas University of Medicine.

Talvolta lo stesso LBEC funge da comitato regionale per la città di Vilnius e distretto.

I RBRECs, in accordo alle previsioni normative, devono essere costituiti proporzionalmente da rappresentanti della comunità accademica, specialisti della cura della salute e del mondo pubblico in generale.

Il Lithuanian Bioethics Committee:

- analizza i problemi di bioetica e consulta le autorità locali e centrali, le agenzie e le organizzazioni sui temi della moderna medicina, propone conclusioni e proposte di legge o altri atti legali relativi a problemi etici;
- invia un report annuale al Ministero della Salute riguardo alla propria attività e formula proposte su problemi bioetica;
- valuta se la cura della salute pubblica o individuale è in conformità con le richieste dell'etica medica e monitorizza la compliance di quanti richiedono un intervento di carattere bioetica;
- propone metodologie d'assistenza e consulta i comitati di etica medica degli istituti di salute sugli argomenti riguardanti le loro attività;
- rappresenta la Lituania nelle organizzazioni internazionali, laddove è di sua pertinenza;
- approva studi di ricerca, in particolare se si svolgono in più di una regione del paese, e monitorizza l'attività dei Regional Biomedical Research Ethics Committees;
- approva gli standard per la disamina dei progetti di ricerca (es. consenso informato, privacy e confidenzialità, diritto riproduttivo, aspetti etici della genetica, morte e stato di morente, aborto, cure palliative etc..)

Uno studio clinico non può essere intrapreso senza l'approvazione di uno dei due tipi di comitati.

Lo sponsor o il principale sperimentatore inoltrano la documentazione secondo quanto prescritto dalla normativa vigente al LBC o ai RBREC, in base alle caratteristiche dello studio.

Per gli studi multicentrici, che coinvolgono più regioni, lo studio deve essere inoltrato al LBC; sarà poi questo organo a decidere se è necessaria anche l'approvazione del comitato regionale del luogo dove verrà svolto lo studio.

Lo stesso comitato centrale informa il comitato regionale sulla ricerca che si intende svolgere nel territorio di riferimento.

Sono 3 i punti basilari indispensabili per l'approvazione di una ricerca:

- la ricerca biomedica ha un valore scientifico e pratico;
- i diritti del soggetto sono protetti ed è assicurata la confidenzialità;
- lo sperimentatore o lo sponsor della ricerca sono dotati di copertura assicurativa prestata da terzi, contro ogni danno da sperimentazione subito dal soggetto che si sottopone allo studio.

I RBRECs approvato uno studio, hanno 45 giorni per notificare la loro decisione.

Se il comitato rigetta uno progetto di ricerca, deve spiegarne le motivazioni.

I comitati sono responsabili del monitoraggio dei progetti di ricerca per i quali hanno espresso un giudizio positivo.

Una ricerca biomedica può essere iniziata solo dopo aver ottenuto un consenso scritto.

Prima di prestare tale consenso il soggetto che si sottopone alla sperimentazione deve essere informato in modo comprensibile per egli, sugli scopi, il piano della ricerca e i metodi intrapresi, le decisioni del LBC o di un appropriato RBREC.

In particolare, la LEBR impone che si presti esplicitino al paziente le seguenti informazioni:

- benefici diretti per il soggetto,
- diritti, eventuali rischi e inconvenienti che la ricerca biomedica potrebbe causare al soggetto, così come l'indennizzo corrisposto al soggetto nel caso che dalla sperimentazione ne derivi un danno;
- il diritto del soggetto di revocare il proprio consenso in ogni momento;
- la garanzia della confidenzialità delle informazioni.

Eventuali studi su tessuti, feti, cellule o materiale genetico, che sono stati ottenuti dai pazienti durante interventi medici senza aver richiesto il consenso per la sperimentazione, devono ottenere l'approvazione del comitato centrale o di quello regionale di competenza.

Per gli studi che coinvolgono minori (<18 anni) il consenso deve essere prestato da entrambi i genitori o dal legale rappresentante e deve essere ottenuto l'assenso dell'agenzia -di distretto o di città- di difesa dei diritti dei bambini.

La LEBR prevede una particolare protezione per i soggetti vulnerabili, tra i quali vengono compendiate:

- persone con disordini mentali ma capaci di prestare il loro consenso per partecipare allo studio;
- minori;
- studenti partecipanti ad uno studio relativo al loro piano di insegnamento;
- persone in case di accoglienza;
- soldati in servizio attivo;
- personale di istituti di cura dove si intende condurre lo studio o che sono subordinati al ricercatore.

Per poter eseguire uno studio su una delle diverse categorie dei soggetti vulnerabili è necessario che:

- questo tipo di ricerca biomedica possa essere condotta solo su persone vulnerabili;
- i risultati della ricerca hanno la potenzialità di produrre reali e diretti benefici alla salute dei soggetti che si sottopongono ad essa;
- la ricerca biomedica non comporta alcun rischio alla salute o alla vita del soggetto.

È ritenuta opportuna la circostanza che i soggetti affetti da infermità mentali prestino un loro consenso per prendere parte al trial, attestato da due testimoni e dal capo dell'istituzione sanitaria dove si svolge lo studio.

È bene ottenere anche l'approvazione da parte dell'Hospital Medical Ethics Commission.

Le sperimentazioni cliniche non possono essere eseguite su persone in carcere o sottoposte ad altri regimi di restrizione della libertà.

La legge, tuttavia non si esprime sulle donne gravide o in allattamento.

Per ciò che riguarda la protezione dei dati personali, bisogna rifarsi alla Law on the Legal Protection of Personal Data (1996) che, peraltro, prevede che i soggetti prestino il proprio consenso all'utilizzo dei dati ottenuti dalla ricerca scientifica.

Qualora manchi tale consenso, i dati possono essere processati solo dallo State Personal Data Protection Inspectorate.

Sia il LBEC che i RBRECs possono revocare la loro approvazione se riscontrano scostamenti dai dettati dell'etica in tema di sperimentazione.

Quando l'approvazione è invalidata, lo studio deve prontamente essere sospeso.

Il Lithuanian Bioethics Committee colleziona le informazioni riguardanti la ricerca, assicurando la protezione dei dati personali.

8.13 - Lussemburgo

Nell'ambito della normativa sugli ospedali con la Law on hospital establishments del 28 agosto 1998 (Mémorial: Journal Officiel du Grand-Duché de Luxembourg, Part A, 18 September 1998, No. 78, pp. 1564-1672) è stata introdotta la figura dei comitati etici d'ospedale e di ricerca.

Ogni ospedale deve avere per legge un proprio comitato.

V'è, pertanto, una rete di comitati locali legati al Ministero della Salute che provvede anche alla nomina dei suoi membri.

I comitati sono costituiti per la maggioranza da esperti in medicina, farmacia, biologia, chimica e da persone competenti in materie etiche, sociali e legali.

Il compito dei comitati ospedalieri è di assistere i sanitari nel processo decisionale e di preparare delle linee guida per gli stessi.

Le procedure si strutturano sulle regolamentazioni del Granduca ma le decisioni dei comitati sono indipendenti.

Nessuna sperimentazione che coinvolga esseri umani può iniziare senza la preventiva approvazione di un comitato etico.

Se la decisione del C.E. è negativa o positiva con imposizione di restrizioni, lo sponsor o il ricercatore possono appellarsi al Ministero della Salute, che emetterà la decisione definitiva vincolante per gli appellanti.

Né il comitato, né il Ministero sollevano lo sponsor o il ricercatore dalle sue responsabilità.

Lo Sponsor o il ricercatore devono provvedere a stipulare una polizza assicurativa che copra sia la propria attività che quella dei soggetti che si sottopongono a sperimentazione.

Ogni comitato ha un proprio website.

8.14 - Olanda

Dal 1999, in seguito alla promulgazione del Medical Involving Human Act (WMO), è stato rivoluzionato l'assetto dei comitati etici.

È stato, infatti, costituito il Central Committee Involving Human Subjects (CCMO) che funge da comitato etico centrale con introduzione del criterio dell'accREDITamento.

Dei 100 comitati esistenti nel 1999 solo 80 hanno ricevuto l'accREDITamento.

Successivamente i requisiti per l'accREDITamento sono divenuti ancora più tassativi allo scopo di aumentare il livello di qualità, tant'è che, allo stato, solo 34 commissioni di ricerca sono accREDITate.

Il Comitato centrale emana delle direttive concernenti le modalità operative dell'attività dei comitati etici.

L'External Review Directive, in particolare, è stata emanata per regolare gli studi multicentrici.

Con l'introduzione, nel 1999, della WMO, si è avuta, inoltre, una decentralizzazione nel controllo del sistema dei C.E..

È stata operata una chiara separazione tra la registrazione per l'autorizzazione alla commercializzazione dei prodotti medici e la disamina dei trials clinici, attività svolta da comitati di ricerca accreditati e dal comitato centrale.

L'autorizzazione alla commercializzazione di prodotti medici è passata sotto la giurisdizione dell'European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA), con sede a Londra, e della Medicine Evaluation Board, ente nazionale con sede in Hague.

Il Comitato centrale è costituito da 14 membri rappresentanti 10 discipline: 3 medici, 2 esperti di etica, un genetista molecolare, un farmacologo clinico, un farmacista, un embriologista, un esperto in metodologia di ricerca, un avvocato, uno psicologo medico, un infermiere ad un lay-person.

Fatta eccezione per il lay-person, il resto dei membri lavora o ha contatti di lavoro con una Università o un istituto di ricerca olandese.

I membri del comitato sono nominati dalla regina.

I comitati di ricerca sono costituiti da almeno un medico, un metodologista di ricerca, un esperto di etica, un avvocato e un lay-person.

Questa composizione minima dovrebbe, poi, inglobare anche un farmacista ed un farmacologo clinico.

Il Comitato centrale non è un advisory board, ma è un'agenzia amministrativa indipendente che prende decisioni (o formula giudizi) legalmente vincolanti.

Il Central Committee Involving Human Subjects (CCMO) svolge le seguenti attività:

- valutare tipi “speciali” di protocolli di ricerca;
- accreditare i comitati di ricerca;
- supervisionare l'accREDITamento delle commissioni di ricerca;
- fungere da organo di appello;
- archiviare dati di tutte le ricerche mediche nel registro nazionale;
- armonizzare e migliorare la qualità della disamina etica da parte delle commissioni etiche accreditate.

In particolare, tra i tipi “speciali” di ricerche vengono ricompresi:

- non-therapeutic intervention research con minori o soggetti incapaci;
- studi osservazionali invasivi con minori o soggetti incapaci;
- trials con terapia genica;
- ricerche con gametofiti o embrioni umani;
- trials con xenotrapianti

Il comitato centrale ha una modesta attività poiché gran parte del lavoro è svolto a livello dei comitati di ricerca.

Una volta ottenuto l'accreditamento, i comitati di ricerca diventano delle agenzie che prendono decisioni indipendenti legalmente vincolanti sui progetti di ricerca.

Un C.E. ottiene l'accreditamento quando:

- ha un organico conforme alle esigenze;
- ha degli appropriati standard che descrivono e regolamentano le operazioni del comitato.
- il numero di protocolli di ricerca valutati annualmente è almeno 10.

Il lavoro è su base volontaristica e, spesso, i membri non ricevono un adeguato compenso o un sufficiente supporto amministrativo.

Ogni anno il Comitato centrale pubblica sul proprio sito (www.ccmo.nl) un report sul lavoro svolto e sui progressi raggiunti.

Il report è redatto in lingua madre ma presenta un riassunto in versione inglese.

Il report annuale contiene dettagliate informazioni sui protocolli di ricerca che sono stati valutati dai comitati accreditati e dal Comitato centrale stesso.

Di tutti i protocolli di ricerca, approssimativamente il 40% concerne trials clinici con prodotti medicinali, dei quali circa il 55% sono proposti dalle industrie farmaceutiche (circa il 22% del totale dei protocolli di ricerca).

Circa il 45% dei protocolli sui trials clinici sono proposti da ricercatori universitari (il 18% del totale).

In altri termini i c.d. studi spontanei costituiscono una larga porzione di tutta la ricerca clinica con prodotti medicinali.

Il comitato centrale annualmente opera una rivisitazione su un campione di protocolli visionati dai comitati di ricerca.

Ogni anno uno o due argomenti sono scelti per questa opera di review, come per esempio i trials clinici di fase IV o le garanzie prestate dalle polizze assicurative per i soggetti che si sottopongono ad una sperimentazione.

Al termine dei lavori il comitato centrale invia i risultati agli stessi comitati e ne pubblica un report.

Secondo la External Review Directive solo un comitato di ricerca emette un parere vincolante e definisce le responsabilità dei ricercatori di tutti i centri partecipanti per una dichiarazione sulle facilities locali (adeguatezza delle strutture).

Qualora avversino il parere del comitato, sia i promotori che i ricercatori possono appellarsi al comitato centrale.

In un'audizione, entrambe le parti (ricercatore e/o sponsor, comitato) possono esprimere il loro punto di vista.

In genere il numero di appelli è modesto, ma può divenire un'occasione per discutere di argomenti e dilemmi etici.

Alla fine il comitato centrale decide se è valido il parere espresso dal comitato locale o è d'uopo una seconda disamina da parte dello stesso organo centrale.

Il comitato centrale si prodiga per armonizzare e migliorare la qualità di valutazione dei comitati locali.

Svolge tale compito organizzando dei workshop incentrati su corposi argomenti di etica o attraverso la pubblicazione di linee guida sulla disamina etica dei protocolli di ricerca.

La finalità fine delle linee guida è quella di dare una visione d'insieme complessiva delle leggi rilevanti e dei regolamenti per semplificare la vita giornaliera dell'attività dei comitati.

Queste linee guida costituiscono anche la cornice dell'audit dei comitati di ricerca.

Il sistema degli audit è stato istituito dalla Netherlands Association of Medical ethics Research Committee (NVMETC) ed ha lo scopo di stabilire una valutazione collegiale sul sistema di qualità dei comitati.

Il comitato centrale registra i dati relativi a tutti i protocolli di ricerca che sono stati valutati.

Il registro non contiene tutti i dossier delle singole ricerche, ma archivia un sommario delle proposte di ricerca, alcune parole chiave sulla ricerca e una copia delle decisioni dei comitati che hanno valutato gli studi.

I dati sono pubblicati sul sito web del comitato centrale su base volontaria e sono aperti al pubblico dopo l'approvazione da parte dello sponsor/ricercatore.

Un programma di Standard Operative Procedure è stato approntato ed ora è al vaglio dei comitati.

Tale sistema, nato dalle indicazioni emerse nel workshop tenutosi nella primavera del 2004, è alquanto semplice e necessita di network e personal computers convenzionali.

Non sono richiesti software aggiuntivi.

Dal gennaio 2005 è possibile visualizzare sul sito del comitato nazionale un dossier in lingua inglese sulle procedure.

Per di più è in cantiere la realizzazione di un portale che permetta la sottomissione telematica dei progetti di ricerca.

Si prevede una sessione dedicata alle attività dei membri del comitato, una per la segreteria dello stesso ed un'ultima parte fruibile per la comunicazione dei risultati degli studi.

8.15 - Polonia

La principale normativa di riferimento è la Law on the Profession of a Physician and a Dentist (LPPD, December 1996) che traccia i dettati per la

sperimentazione clinica e delinea le regole per la nomina dei membri dei C.E. e per le procedure di compensazione.

La ricerca medica è prevalentemente condotta con finalità di conoscenza medica.

Essa dovrebbe essere posta in essere con la partecipazione dei malati e della gente sana (cfr. art. 21 Sect. 3 LPPD).

In tesi generale la legge proibisce la conduzione di una ricerca medica eccetto in quei casi in cui pochi sono i rischi per il soggetto in confronto ai benefici prospettati.

In Polonia vi è una rete di comitati locali e un comitato d'appello.

La legge impone un criterio basilare per entrare a far parte di un comitato etico, cioè che ciascun membro abbia “una elevata autorità morale ed un'elevata qualifica professionale”.

Le nomine sono effettuate dal Direttore della ricerca medica e dell'Unità di sviluppo, dal Rettore dell'Accademia medica o Università con una facoltà di medicina oppure per tutti gli altri progetti dal Concilio Medico Regionale in riferimento all'area della sua attività.

Il Ministero della Salute, su suggerimento del Bioethics Commission of Appeal, nomina la Supreme Medical Council.

Gli infermieri, i rappresentanti del clero e gli avvocati sono considerati lay-person.

Il comitato etico deve valutare se lo studio rispetta i requisiti etici e deve fornire la sua opinione sulla fattibilità dello studio.

L'Appeal Committee è un organo pubblico che è indipendente economicamente dagli sponsors.

Riveste, comunque, una debole posizione di organo di appello se comparata a quella analoga di altri paesi europei.

Ogni sperimentazione clinica deve essere approvata da un comitato etico.

Al Supreme Medical Council, possono ricorrere i ricercatori il cui progetto di ricerca è stato respinto.

8.16 - Portogallo

Il Portogallo ha firmato e poi ratificato la Convenzione sui diritti umani.

Secondo la legge portoghese si definisce clinical trial uno studio sistematico di farmaci su esseri umani, con lo scopo di valutare o conoscere l'efficacia e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione nonché per determinare la loro efficacia e sicurezza.

La norma di riferimento è il DL 97/94 pubblicato dal Ministero della Salute il 9 aprile 1994, che regola l'attività dei trials clinici.

Ogni struttura, pubblica o privata, che intende effettuare delle sperimentazioni, deve dotarsi di un comitato etico.

Esistono comitati etici locali che riferiscono ad un organo governativo centrale.

La composizione, il potere e le modalità di procedura dei C.E. sono regolate per legge (DL 97/94).

Per effettuare una ricerca è necessario che il ricercatore abbia l'approvazione da parte di un'autorità competente e l'assenso di un comitato etico.

Il comitato etico valuta i trials clinici tenendo in conto la qualifica scientifica del ricercatore e la sua esperienza, le tecnologie e le condizioni di supporto nelle quali sarà condotto e l'appropriatezza del protocollo agli obiettivi da raggiungere, ponendo particolare attenzione ai rischi ed ai benefici.

Lo sponsor ha l'onere di comunicare all'Istituto Nacional da Farmàcia e do Medicamento (INFARMED) l'inizio dello studio (nei casi previsti dalla legge) così come la decisione del comitato e dell'autorità competente.

Il National Centre for Pharmacovigilance è investito della funzione istituzionale di seguire i trials.

Il comitato deve monitorare la sperimentazione ponendo particolare attenzione agli aspetti etici e alla sicurezza e all'integrità del soggetto.

Nel contesto del monitoraggio, i comitati devono sospendere o revocare l'approvazione qualora ne avvertano la necessità.

Il problema maggiore dei C.E. portoghesi è la limitatezza dei fondi per cui gli stessi membri finiscono per svolgere anche un ruolo all'interno della segreteria.

8.17 - Regno Unito

Nel Regno Unito, il sistema dei Comitati etici è arrivato a fine anni '80.

Il National Ethical Research Committee, con due delibere del 4 gennaio 1984 e dell'8 gennaio 1986, ha emanato alcune normative sulla costituzione dei comitati locali e del comitato nazionale stesso.

Il National Committee era espressione della British medical Association, pertanto a completo appannaggio del settore professionale.

Solo nel 1991 è stato introdotto un sistema centralizzato di C.E.

In ogni distretto venne istituito almeno un C.E. locale indipendente con il compito di esprimere un parere sui protocolli di ricerca degli enti locali, dove essi erano ubicati.

Già nel 1993 si contavano più di 100 Local Research e Ethic Committee.

Il loro status giuridico di Non Statutory Bodies, la composizione tacciata di non essere all'altezza della situazione e le frequenti divergenze tra gli stessi comitati, indussero il Department for Health a riorganizzare il sistema dei Comitati.

Nel 1993, in occasione della riforma sanitaria, il Ministero della Salute britannico provvide da un lato ad ampliare le competenze del Comitato nazionale e dall'altra a razionalizzare la distribuzione geografica di quelli locali.

Il crescente dibattito su temi di bioetica ha indotto il Governo britannico ad istituire dei Comitati consultivi.

La figura dei Clinical Ethic Committees (C.E.C.) si è affermata in molti ospedali del Regno Unito.

Il loro ruolo è di dare soluzioni ai problemi etici derivanti dal progresso, troppo veloce, della ricerca scientifica.

Tipici impegni di una C.E.C. sono:

- fornire consigli nel caso di particolari problemi etici;
- dimostrare che le politiche interne all'ospedale sono sensibili ai desideri dei pazienti;
- provvedere ad un'educazione etica nei confronti di coloro che lavorano all'interno dell'ospedale.

Nel 1997 sono stati introdotti i Comitati Etici Regionali con l'intento di occuparsi specificamente degli studi multicentrici.

Parallelamente a tale percorso pubblico, restavano in piedi delle istituzioni legate per tradizione alla famiglia reale.

Tra questi enti privati, spiccava (e spicca tuttora) "The Nuffield Council of Bioethics", creato dalla omonima Nuffield Foundation, composto da 15

esperti, deputati sia all'esame delle questioni di rilievo deontologico-giuridico legate all'attività di ricerca, sia all'emanazione di raccomandazioni di "good practice".

Nel 2000, è stata avvertita da parte del Ministro della Salute una pressante necessità di ammodernamento del sistema dei Comitati etici.

Per realizzare un'attività conforme alle European Union Clinical Trials Directive del 2001, il governo britannico ha, pertanto, adottato una strategia volta all'unificazione delle regole da adottare nella verifica della qualità dello studio.

È stata istituita una nuova struttura centralizzata, il Central Office for Research Ethics Committee Authority, operativa dal maggio 2004 e responsabile dell'attività scientifica che implichi discussioni etiche del Regno Unito.

Attualmente vigono le seguenti normative:

- Standard Operating Procedures (SOPs) Version 3.0 del giugno 2005, redatta sulla base delle disposizioni della Direttiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo e del Concilio dell'Unione Europea per le attività dei C.E. in riferimento ai trials clinici di ricerca su prodotti farmaceutici (CTIMPs).
- "The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004" ("The Clinical Trials Regulations"), divenuta operativa nel Maggio 2004.

Allo stato, il sistema inglese è caratterizzato dalla presenza di 4 diverse tipologie di comitati che si occupano della disamina etica dei progetti di ricerca clinica:

- Research Ethics Committee (REC), che svolgono attività di revisione delle ricerche che coinvolgono pazienti del **NHS** o dati di pazienti appartenenti a tale sistema.
- University Research Ethics Committee (URECs), che si occupano dell'aspetto socio-filosofico della ricerca scientifica.
- Local Ethical Review Process (IREP), che svolgono attività di verifica nel campo della sperimentazione sugli animali e sui benefici per la ricerca derivanti da tale attività.
- Comitati Speciali, che di solito lavorano in concerto con i RECs, in campi ben definiti quali xenotrapianti (UKXIRA), terapia genica (GTAC), ricerca sugli embrioni umani (HFEA).

Il Central Office for Research Ethics Committee (COREC):

- coordina e supporta l'attività di revisione etica della ricerca in coesistenza con il Department of Health e l'NHS;
- stabilisce le regole di funzionamento degli ORECs (Comitati etici di ricerca regionali), e provvede al monitoraggio della loro attività (a loro volta gli ORECs hanno il compito di controllare l'attività dei Local RECs);
- controlla l'attività dei Multi-centre RECs (MRECs);

- si occupa dell'adeguamento ai criteri europei e del rispetto delle GCP internazionali.

Allo stato si contano 200 Local RECs e 15 MRECs sul territorio del Regno Unito.

E' previsto un quorum di 7 membri inclusi il Presidente o vice-Presidente, un lay-person ed un esperto esterno.

Per ogni seduta possono essere invitati a partecipare non più di 2 membri di altri REC.

Ci sono tre tipi di comitati riconosciuti:

- type 1: trials clinici di fase 1 condotti in volontari sani facenti parte del Regno Unito;
- type 2: trials clinici in pazienti facenti parte di uno dei paesi sotto la giurisdizione del National Patients safety Agency (NHS domain);
- type 3: trials clinici in pazienti facenti parte del Regno Unito

Gli NHS RECs che non sono riconosciuti dall'United Kingdom Ethics Committee Authority (UKECA) sono chiamati "authorised" RECs e possono valutare solo alcune NHS research oltre agli studi CTIMPs.

Un parere etico deve essere espresso solo dopo che è stata inoltrata una domanda ad un REC.

La domanda di approvazione deve essere sottoposta dal Chief Investigator, mentre non possono essere accettate domande fatte pervenire dallo sponsor.

Il Chief Investigator dovrebbe essere un professionista con base nel Regno Unito.

Per gli studi internazionali è necessario un Chief Investigator responsabile dello studio nel Regno Unito.

Tutte le domande di approvazione ai Research Ethics Committee (REC) dovrebbero essere sottomesse secondo gli standard elettronici previsti dal NHS REC application form, come pubblicato sul website del Central Office for Research Ethics Committees (<http://www.corec.org.uk/>).

Dal 1997 è stato organizzato un sistema standardizzato per gli studi multicentrici con la creazione di 13 comitati etici per gli studi multicentrici (multicentre research ethics committees MRECs).

Un progetto multicentrico, realizzato in 5 o più centri locali, necessita dell'approvazione di un solo MREC.

Dopo l'approvazione gli studi vengono smistati ai comitati etici locali (LRECs), i quali hanno il compito di valutare l'attuabilità dello studio nelle loro strutture.

Un REC ha le seguenti possibilità di decisione per un protocollo:

- *final opinion*, cioè il protocollo è da considerare accettabile/non accettabile;
- *provisional opinion*, con richiesta di chiarimenti;
- *no opinion*, per necessità di interpellare un esperto in materia.

Se il Comitato richiede notizie aggiuntive viene delegato il Presidente o il vice-Presidente (supportato dall'aiuto della Segreteria del C.E. e dall'avallo di un altro membro se necessario), oppure una sub-commissione (sub-committees) per dare l'approvazione definitiva nei tempi prescritti dalla legge.

Le sub-committees, in particolare, hanno le seguenti funzioni:

- esprimersi sui chiarimenti presentati;
- valutare gli emendamenti ad uno studio;
- monitorare la sicurezza di uno studio per il quale si è espresso un parere favorevole.

Le notizie in merito all'assicurazione e alla tutela per i danni vengono richieste dai REC secondo quanto prescritto dalla legge.

Uno sponsor diverso dal NHS deve provvedere alla copertura assicurativa.

Prima di comunicare il proprio parere, il REC dovrebbe sincerarsi che vi sia una polizza assicurativa che copra le potenziali responsabilità riguardanti la ricerca.

Il Coordinatore notifica al Chief Investigator la decisione presa dal CE entro 10 giorni lavorativi tramite una lettera ottenuta dai format del Research Ethics Database (RED).

La lettera finale di approvazione dovrebbe includere le condizioni standard di applicazione alle quali il ricercatore deve aderire.

Prima della messa in commercio di un prodotto farmaceutico, lo sponsor deve ottenere l'autorizzazione ad un trial clinico da parte del Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Tale richiesta dovrebbe essere fatta in parallelo con la domanda di approvazione sottoposta ad un REC.

Il MHRA deve conoscere il parere finale del CE.

Il REC a cui è sottoposto lo studio (the "main REC") è responsabile per tutti gli aspetti della disamina etica.

I LREC (comitati etici locali) non sono responsabili delle applicazioni dello studio ma possono dare suggerimenti al Main REC.

Un membro del LREC potrebbe essere invitato ad una riunione del main REC per dare chiarimenti su aspetti che non sono stati condivisi.

Il LREC ha 25 giorni per comunicare al main REC la sua decisione.

Il Main REC comunica al Chief Investigator se è stato dato un parere favorevole dal centro locale.

I RECs si incontrano normalmente a cadenza mensile.

Devono esserci circa 10 verbali di incontri per ogni anno.

Delle sedute aggiuntive possono essere organizzate, specialmente se c'è il rischio di non rispettare i 60 giorni di tempo per l'approvazione di uno studio.

I verbali d'incontro e i tempi di approvazione di uno studio sono resi noti tramite l'OREC Manager e poi pubblicati dalle NHS organizations e research bodies.

I verbali dei RECs riconosciuti sono forniti dal Central Allocation System (CAS).

Il Co-ordinator organizza il calendario degli incontri, le domande e i documenti per le sedute secondo quanto disposto dalle procedure locali.

Dovrebbero esserci da un minimo di 5 ad un massimo di 10 domande per ciascuna seduta di C.E.

Laddove non è possibile incontrarsi fisicamente, le riunioni delle sub-commissioni possono essere effettuate tramite teleconferenza (Telephone meetings), o in via eccezionale tramite una normale linea telefonica mettendo in comunicazione il Presidente ed i membri interessati.

Particolare attenzione viene data alla confidenzialità dei dati personali.

I membri devono dichiarare di non avere interessi in relazione agli studi che si accingono a valutare.

Il C.E. non può valutare uno studio nel quale uno dei suoi membri è un ricercatore.

Un esperto viene interpellato per particolari tipi di studi, come quelli che coinvolgono dei minori.

La decisione dovrebbe essere presa in anonimato ed il verbale letto nella successiva riunione.

Le opinioni riguardanti ciascuno studio vanno pubblicate nel report annuale del comitato.

Il nuovo progetto di ricerca deve essere sottomesso, da parte del Ricercatore principale (Chief Investigator) ad un REC nazionale.

Può essere presentata una sola richiesta di approvazione per ciascuno studio.

Il giudizio di eticità deve essere espresso in 60 giorni.

I progetti per i quali è richiesta l'approvazione sono divisi in due categorie:

- trials clinici di ricerca per un prodotto farmaceutico (CTIMPs);
- tutti gli altri tipi di ricerche.

Tutto il procedimento di approvazione è dettato dalle indicazioni della legge The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004.

La legge prescrive che gli studi sui CTIMP siano valutati da un C.E. legalmente riconosciuto dall'United Kingdom Ethics Committee Authority (UKECA).

L'operazione dei REC system è facilitata dal Research Ethics Database (RED).

Tutte le domande di approvazione sono presentate tramite il sistema RED che assegna un unico codice di riferimento.

Il Central Allocation System (CAS) del Central Office for Research Ethics Committees (COREC) è un servizio telefonico di prenotazione il

quale alloca determinati tipi di domande ai C.E. riconosciuti nel Regno Unito.

Tutti gli studi con un determinato farmaco, gli studi che coinvolgono più centri del NHS domain, sono attribuiti ai C.E. tramite il CAS.

La domanda di parere dovrebbe essere inoltrata in forma scritta all'OREC Manager (se è una richiesta locale) o all'Operations Director del COREC (se la domanda passa attraverso il CAS) circa 90 giorni prima della riunione.

Gli studi di Fase 1 in volontari sani sono presentati direttamente ad un Comitato etico riconosciuto di fase 1.

Le altre domande sono presentate direttamente per via telefonica ad un Local Research Ethics Committee facente capo al NHS domain dove la ricerca sta per essere condotta.

Le domande sono corredate di un numero progressivo e discusse in sede di comitato.

Le domande con tutta la documentazione devono essere inoltrate circa 4 giorni prima della presentazione della domanda per la successiva seduta del comitato (meeting) e vanno sottoposte sia per via telematica sia cartacea.

The REC Co-ordinator ha, poi, 5 giorni lavorativi per convalidare la domanda e rispondere alla richiesta.

Una domanda di parere che è stata bocciata da un comitato etico ("first REC") può ricorrere in appello ad un secondo comitato ("second REC").

Qualora anche il secondo REC dia un parere negativo è necessario ripresentare una nuova domanda.

Il main REC come pure il LREC non sono responsabili per il monitoraggio della conduzione della ricerca nelle single sedi.

Laddove giungano informazioni che allertino il REC o richieste di valutazione dell'idoneità della sede, è necessaria la rivalutazione del parere favorevole.

È necessario inoltrare un Safety Report sul CTIMP e su ogni sospetta o inaspettata Serious Adverse Reactions (SUSARs) verificatasi nel Regno Unito.

È previsto l'inoltro di report per studi che si svolgano anche all'estero.

Il sistema della gestione del comitato di etica dell'azienda (RED), sviluppato dalla società Infonetica nel Regno Unito, disponibile per tutti i paesi europei, coordina ogni funzione dei processi di applicazione, comprese le decisioni provvisorie, i rifiuti, le approvazioni e le correzioni.

Tutte le domande di approvazione sono presentate tramite il sistema RED che assegna un unico codice di riferimento

Il database permette:

- di scrivere automaticamente documenti come lettere di richiesta chiarimenti;
- di determinare il tempo ancora disponibile per la disamina di un protocollo;

- di organizzare l'agenda degli incontri.

La società Infonetica ha, poi, messo a punto un sistema telematico nazionale per la gestione delle approvazioni etiche di tutti i progetti clinici del Regno Unito.

Il sistema ora serve oltre 30.000 utenti in linea ed oltre 500 coordinatori in 250 comitati regionali di etica in tutto il Regno Unito.

Questo sistema ha permesso:

- una riduzione del 40% del tempo necessario per l'approvazione di uno studio
- la possibilità di controllare le statistiche nazionali sulle applicazioni e sull'approvazione di progetti di ricerca;
- l'identificazione delle problematiche operative che si verificano a livello locale nei C.E.;
- la divisione della quota di lavoro fra diversi comitati.

8.18 - Repubblica Ceca

Il sistema dei comitati etici nella Repubblica Ceca si è sviluppato sin dal 1990, quando Martin Bojar, allora Ministro della Salute, istituì il comitato etico centrale .

La repubblica ceca ha ratificato la Convenzione nel 2001.

Le principali norme in materia di sperimentazione sono elencate in appresso.

- Drug Act (N. 79/1997), che delega l'attività di disamina ai comitati etici.
- Ministerial Decree del 1999, che ha introdotto la Good Clinical Practice.
- Law N. 123/2000 on medical devices, che delega l'autorità competente locale ad autorizzare gli studi approvati dai comitati etici locali.

Per molti anni i comitati locali hanno lavorato senza una veste normativa.

A farli andare avanti era da un lato l'entusiasmo degli stessi membri e dall'altra il supporto delle industrie farmaceutiche che necessitavano dei C.E. per la disamina dei progetti di ricerca.

Tuttavia i C.E. non hanno una buona presa sulla società e manca un comitato regionale che possa ovviare alla mancanza di comitato nei centri più piccoli.

Il Central Ethics Committee è un organo supervisore e, allo stesso tempo, nomina i comitati locali nei maggiori istituti di cura.

Non svolge funzione di organo di appello per i protocolli non approvati, ma riveste semplicemente un compito di supervisione per conto del Ministero della Salute.

8.19 - Romania

Ex art. 85 della Legge 336/2002 (collegata all'Emergency Ordinance 152/1999 on Medicinal Products for Human Use), uno studio clinico può essere iniziato previa approvazione della National Ethical Commission oppure dell' Institutional Commission (Institutional Ethics Committee), organi che devono certificare il rispetto degli aspetti etici in accordo al documento "The Rules for good practice during clinical study"⁹.

La Drug's National Agency ed il Ministero della Salute elaborano queste norme ex art.76 della L. 336/2002

Gli aspetti concernenti l'assistenza sono, invece, regolati dalla L. 100/1998 sulla Health Care Assistance.

La protezione dei dati personali è, poi, garantita dalla L. 667/2001.

Diverse commissioni si occupano dei vari aspetti di una ricerca clinica.

Per gli studi clinici che utilizzano farmaci la National Ethical Commission opera sotto l'autorità del Romanian Academy of Medical Sciences.

In accordo a quanto riportato nel documento "The Rules for good practice during a clinical study", l'Institutional (Ethical) Commission per gli studi clinici su farmaci svolge le funzioni di un comitato etico locale durante lo studio clinico.

⁹ "The Rules for good practice during clinical study", Drug's National Agency, Editura Medicala, Bucharest, Romania, ISBN 973-39-0407-4, Romanian version.

La Bioethical Commission of Family and Health Ministry così come altre commissioni (Cardiology Commission, Gastroenterology Commission, etc.) opera sotto l'autorità del Family and Health Ministry.

Il Ministero della Salute nomina il Presidente e i membri della Commissione che ha un ruolo consultivo.

L "Ombudsman Institution" rappresenta l'autorità che funge da supervisore per l'area dei progetti che riguardano i dati personali.

La National Ethical Commission è costituita da: 5 medici, 2 farmacisti, 2 psicologi/sociologi, un giurista, un lay-person, un infermiere ed 1 teologo.

Almeno 2 membri della commissione devono essere di sesso femminile¹⁰.

Ex art. 84 della L. 336/2002, uno studio clinico deve basarsi su rigorose evidenze scientifiche valutate dalla Drug's National Agency, la quale stilerà un'approvazione sulle potenzialità dello studio clinico.

Il documento "The Rules for good practice during clinical study" definisce quali tipi di studi necessitano dell'approvazione di una commissione nazionale o solo, l'approvazione di un comitato locale (Institutional Ethics Committee o "Institutional Commission", come è comunemente denominato in Romania).

¹⁰ ("The Rules for good practice during clinical study", page 12, annex 6 - page 92 and annex 16 - page 105).

Ex art. 2 della L. 100/1998 sulla Health Care Assistance, viene anche permesso al Ministero della Salute di elaborare norme sulla registrazione e il controllo di farmaci e prodotti biologici per uso umano.

La L. 4/1995 sulla donazione di sangue e sull'utilizzo terapeutico di sangue umano stabilisce ex art. 28 che la ricerca sulle trasfusioni è autorizzata e supervisionata dal National Institute of Haematological Transfusion of Bucharest e dalla National Commission of Transfusion.

In definitiva il Ministero della Salute e della Famiglia e la Drug's National Agency elaborano le norme della "The Rules for good practice during clinical study" secondo cui ciascuna ricerca coinvolgente soggetti umani è autorizzata e supervisionata dalla Drug's National Agency e sottoposta ad un parere etico del National Ethical Commission (e Institutional (Ethics) Commissions, in qualità di comitato etico locale).

Il consenso informato è fondamentale per ogni ricerca coinvolgente persone umane e deve essere espresso in forma scritta e siglato dal soggetto o dal suo rappresentante legale.

Per i bambini non esiste un limite di età nel quale essi diventano competenti.

Se un bambino (o un'altra persona con presunzione di incapacità di consentire) è capace di comprendere le informazioni del modulo di consenso informato, allora deve sottoscriverlo.

La L. 667/2001 istituisce le “Ombudsman Institution” quale autorità di supervisione che riferisce direttamente in parlamento.

Molti tratti della legge ricalcano la Direttiva 95/46/EC del Parlamento europeo e del concilio del 24 ottobre 1995 sulla protezione degli individui che partecipano ad una sperimentazione con riguardo al movimento dei dati personali.

8.20 - Slovenia

Nel 1965 nasce nella Facoltà di Medicina di Ljubljana il Comitato etico.

Nel 1992 viene pubblicato Codice di Deontologia Medica della Repubblica Slovena.

Nel 1998 sono pubblicate le Linee guida per la valutazione etica della ricerca scientifica.

Nel 1999 viene ratificata la Convenzione sui Diritti Umani.

La principale norma che regola l’assetto dei comitati etici è il Ministerial Order (pubblicato sulla Official Gazette of the Republic of Slovenia N. 30, 2 June 1995).

Va anche citati la Law on Medical Practice nonché lo Slovenian Penal Code giacché trattano argomenti come il consenso informato, la malpractice o le richieste per la ricerca su embrioni umani.

Il sistema sloveno è costituito da due livelli, uno nazionale (NMEC), il cui lavoro è svolto su base volontaristica; e l'altro regionale, sostenuto economicamente da parte degli ospedali.

Esistono 6 comitati regionali.

Preliminarmente alla presentazione di un protocollo di ricerca al comitato etico di appartenenza un comitato di esperti valuta lo studio, escludendo quelli ritenuti non etici.

Il comitato etico nazionale è costituito da 9 medici tra i quali: un fisiologo clinico, un avvocato, un eticista, un prete cattolico, un sociologo ed un lay person.

Esso può anche avvalersi della consultazione di un esperto quale ad esempio: deontologo medico, farmacologo, pediatra, psichiatra, neurologo, avvocato esperto di diritti umani, filosofo morale, esperto in scienze sociali.

In accordo ad un decreto ministeriale del 1995 il comitato locale è composto da 13 membri proposti dal National Health Council, dall'Università e dalle associazioni mediche e nominati dal Ministero della Salute.

Il comitato contiene membri provenienti dai diversi campi della medicina, giurisprudenza, psicologia, etica, scienze sociali ed umane.

Il C.E. della città di Ljubljana ha ottenuto lo status di comitato nazionale (NMEC) nel 1977.

Originariamente fu fondato per coordinare e condurre la disamina etica della ricerca biomedica in Slovenia.

Il mandato fu poi esteso all'attività di organo governativo di supervisione in ordine a tematiche biomediche.

I comitati locali possono esprimere le proprie opinioni su loro iniziativa e proporre documenti su diversi argomenti, come per esempio i trapianti.

Il loro mandato è, tuttavia, legato alla ricerca clinica.

Il NMCE è autorizzato ad esaminare le nuove procedure di trattamento, ma in effetti solo una piccola parte di tali procedure sono valutate poiché gli studi innovativi derivano principalmente da paesi esteri.

Va anche segnalato che all'interno del NMCE vi sono due comitati specializzati nella ricerca oncologica e nella procreazione medicalmente assistita.

Il sistema assicurativo copre solo i danni sociali, mentre i danni riportati da eventi avversi sono risarciti dagli ospedali.

8.21 - Spagna

La storia dei comitati etici spagnoli è relativamente recente.

Le principali norme di riferimento per la ricerca sono il Royal Decree 561/199328 (RD 561/1993) del 16 aprile 1993, che regola i trials

clinici ed il ruolo dei comitati etici, ed il Ley del Medicamento del 20 dicembre 1990 (LM).

Il sistema è a gestione totalmente locale, eccetto che per l'accreditamento.

I C.E. si trovano in ogni ospedale pubblico o privato e nei centri di salute che intendono portare avanti degli studi che coinvolgono soggetti umani.

I comitati devono essere accreditati da un'autorità locale che si occupi della cura della salute.

I membri così come il comitato stesso devono essere indipendenti e non ricevere pagamenti.

Il C.E. è costituito da un numero massimo di 7 membri, tra cui un avvocato e un lay-person, il resto dei componenti sono, generalmente, medici o infermieri.

I C.E. sono obbligati per legge a seguire tutte le fasi di sviluppo di uno studio dall'inizio fino al report finale e, per quanto descritto nel decreto reale, devono considerare i seguenti criteri di valutazione di un progetto di ricerca.

- Fattibilità del protocollo scientifico in relazione agli obiettivi della ricerca, alla sua efficacia scientifica (possibilità di conclusioni scientifiche valide, con la minore esposizione possibile a rischi dei pazienti), alla giustificazione dei rischi e alla previsione di effetti

indesiderati, valutati in funzione dei benefici attesi per il soggetto e la società.

- Capacità del team di ricerca per gli scopi dello studio in relazione all'esperienza e alla capacità di ricerca.
- Informazioni scritte relative alle implicazioni dello studio che offrono la possibilità al soggetto sottoposto a ricerca di esprimere un proprio valido consenso.
- Entità del compenso e trattamento offerto ai soggetti che prendono parte al trial in caso di danno o morte correlati al trial nonché tipologia di polizza assicurativa e o indennizzo di copertura della responsabilità.
- Entità del compenso offerto ai ricercatori e ai pazienti per la loro partecipazione.

Una ricerca clinica per prendere il via deve avere la preventiva approvazione da parte di un comitato etico.

La valutazione dei comitati etici non è ristretta agli aspetti etici e legali degli studi, ma anche alla natura metodologica e scientifica, così come all'equilibrio del rapporto rischio/benefici.

8.22 - Svezia

La Svezia ha recepito la dichiarazione di Helsinki promulgando una legge statale che viene esplicitamente applicata alla materia dei trials clinici.

Il clinical trial di un prodotto medicinale viene definito uno studio sistematico dell'effetto del prodotto medicinale sul soggetto umano, sia paziente che volontario, con lo scopo di scoprire o confermare l'efficacia del prodotto medicinale e/o identificare il sito bersaglio e/o studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione, di modo che la sicurezza del prodotto possa essere garantita.

Di seguito sono elencate le principali norme di riferimento in materia di sperimentazione.

- Medicinal Products Act (Läkemedelslag, SFS 1992: 859).
- Decree on Medicinal Products (Läkemedelsförordning, SFS 1992:1752).
- Medical Products Agency's Code of Statutes (Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprövning, LVFS 1996:17)

La Medical Products Agency (MPA) è responsabile della pubblicazione dell'autorizzazione di un trial clinico.

Nessuno studio può iniziare senza l'approvazione di un comitato etico.

Il comitato etico è un organo indipendente costituito sia da medici che da lay-person.

Il ricercatore responsabile dello studio presenta la sperimentazione al comitato etico regionale competente.

Il comitato etico regionale o locale lavora come organo supervisore per la MPA e valuta il disegno del trial prima che esso inizi.

Questo esame comprende la flessibilità scientifica, gli aspetti etici, le informazioni da dare al paziente ed il consenso informato.

Il comitato regionale può delegare questo compito ad un comitato etico locale.

Il comitato locale è responsabile del rispetto dei diritti dei pazienti, della salvaguardia, dell'integrità e del rispetto di tali soggetti; deve inoltre valutare se un progetto è realizzabile nelle strutture dove si intende operare.

Il comitato non è responsabile del monitoraggio dello studio che ha approvato.

Se si tratta di uno studio multicentrico originato in Svezia, ciascun centro svedese deve esprimere la propria decisione.

Se, invece, lo studio è condotto in altri paesi europei, il compito è delegato all'European Agency for Evaluation of Medicinal Products.

Fonti bibliografiche e documenti citati nel testo

- AA.VV. Manuale pratico di sperimentazione clinica. Fidenza, Mattioli, 2002.
- Agencia Espanola del Medicamento -
<http://www.agemed.es/Diseno/Bienvenida.htm>.
- Barni, Mauro. Diritti doveri responsabilità del medico. Dalla Bioetica al Biodiritto. Milano 1999, Giuffrè.
- Bergkamp, L. The rise of research ethics Committees in Western Europe: some concomitant problems. *Bioethics*, 1989 (2, (3), 122-134).
- Binns, Richard - Driscoll, Bryan. Regulation of clinical trial in Europe. *Drug Discovery Today*, 2000 (vol. 5,5).
- Binns, Richard - Driscoll, Bryan. The clinical trials directive - a new regulatory regime for Europe? *PSTT*, 2000 (vol. 3,113-112).
- Borgia, Luisa Maria. Guida per i Comitati di Bioetica alla sperimentazione clinica. Modelli di procedure operative e riferimenti normativi. Presentazione di Daniele Coen. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2001.
- Buccelli, Claudio. Implicazioni medico-legali nella sperimentazione clinica nell'uomo. *Med Leg Quad Cam* 2000 2 XXII 173-193

- Burchardi, C.A. Die Ethikkommission als Instrument der Qualitätssicherung in der klinischen Forschung Intensivmedizin und Notfallmedizin 1997 (34 (5), 352-360).
- Camera dei Deputati. Materiali di legislazione comparata. I sistemi sanitari in alcuni paesi europei, Stati Uniti e Canada. Roma, Camera dei Deputati, 1997 (19/I).
- Camera dei Deputati. Itinerari di ricerca. Commissione XII - Affari Sociali. Bioetica. Sistemi sanitari. Roma, Camera dei Deputati, 1996.
- Camera dei Deputati. Materiali di legislazione comparata. I Comitati Etici nei principali Paesi europei. Roma, Camera dei Deputati, 1999 (35).
- Camera dei Deputati. Materiali di legislazione comparata. La legislazione francese in materia di Bioetica. Roma, Camera dei Deputati, 1994 (3).
- Centro Cochrane Italiano. VII Riunione annuale. Il ruolo dei Comitati Etici in Italia. Verona, 11-12 ottobre 2002.
- Christopher, Mira. Role of ethics Committees, ethics networks and ethics Centers in improving and life care. Pain Medicine, 2001 (2,(2), 162-168).
- Comitato Nazionale per la Bioetica. La sperimentazione dei farmaci (17 novembre 1992). Roma, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.

- Comites de Bioetica. Necesidad estructura Y funcionamiento - <http://member.tripod.com/-medmoron/funciona.html>.
- Council of Europe (1997). Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, Spain, 4 April 1997.
- Day, S. - Talbot, D. J. Editorial: statistical guidelines for clinical trials. Journal Royal Statistical Society 163 part 1 2000 1-3.
- De Fanti, Carlo Alberto. Sulla proposta del Comitato Nazionale per la Bioetica sui Comitati Etici. Bioetica, 2000 (3, 467-470).
- Declaration of Gijon 2000 – Bioethics. - www.sibi.org/ingles/declaration.htm.
- Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della “buona pratica clinica” nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso clinico. Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee dell'1/5/2001 (L 121/34 IT).
- European Commission (1991). Discussion paper on the need for a Directive on Clinical trials. Commission Document III/3022/91.

- European Commission (1995). Concept paper on a Directive on implementation of Good Clinical Practice and clinical Trials. Commission Document III/5608/95.
- European Commission (1998). Note for Guidance on Good Clinical Practice in the Rules Governing Medicinal Products for Human Use, 3C, 3-53.
- European Commission (2001). Research Directorate-General. Europeans, science and technology. Eurobarometer 55.2
- European Commission. Research ethics Committees in Europe: Facing the future together. Draft Final Report. Provision of Support for Producing a European Directory of Local Ethics Committees (LECs). Brussels 27-28/1 - 1/2 2005.
- Geisler, I. - Hofmann, H.P. - Nickel, L. Harmonisation of regulatory requirements for clinical trials medicinal products for human use in the Directive 2001/20/EU complementary guidance. Implementation of the 12th Law Amending the German Drug Law. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz., 2005 (48, (2), 141-146).
- Graph, H.P. - Cole, D. Ethics-Committee authorization in Germany. Journal of Medical Ethics 1995 (4, 21 aug, 229-33).
- Hahn, S. - Williamson, P.R. - Hutton, J.L. Investigation of within-study selective reporting in clinical research: follow-up of application

- submitted to a local research ethics Committee. *Journal of evaluation in Clinical Practice*, 2002 (8, issue 3, 353).
- Iapichino, F.P. - Polizzi, R. I Comitati etici: aspetti giuridici e medico-legali. *Zacchia*, 1988 (fasc.1-2, 102-112).
 - Kerrison, S. - McNally, N. - Pollock, A.M. United Kingdom research governance strategy. *British Medical Journal*, 2003 (327, 6 sept., 553-556).
 - Leenen H., Gevers S., Deventer Pinet G. The right of patients in Europe, a comparative study. Boston, 1993, Kluwer Law and Taxation Publishers PII S0738-3991 (96) 0096-8 110-111.
 - Lenk, C. - Radenbach, K. - Dahl, M. - Wiese man, C. Non therapeutic research with minors: how do chair persons of German research Ethics Committees decide? *Journal Medical Ethics*, 2004 (30, 85-87).
 - Ministerio de Sanidad y Consumo. - <http://www.msc.es/home.jsp>.
 - Ministero della Sanità - Dipartimento Valutazione Medicinali e Farmacovigilanza. A cura di Filibeck U, Del Vecchio A. Vol. I: Aspetti regolatori , etici e scientifici della sperimentazione clinica dei medicinali. La normativa nazionale e gli orientamenti internazionali. Roma, 2000.
 - Mosconi, P. - Apolone, G. - Cattaneo, G. - Pomodoro, L - Garattini, S. Ethics Committees in Italy: A survey sample of oncologists. *Annals of oncology*, 2003 Mar-Apr; 89(2): 189-92.

- Neri, Demetrio. Sul futuro dei Comitati Etici: Ipotesi per una riforma. *Bioetica*, 1999 (4, 679 - 687).
- Pich, J. - Carnè, X. - Arnaiz, J.A. - Gomez, B. - Trilla, A. - Rodés, J. Role of reasearch ethics Committee in follow up and publication of results. *Lancet*, 2003 (361, 22 mar, 1015-16).
- Robles, P.H. Evaluation of healthcare ethics Committees: the experience of an HEC in Spain *H E C Forum*, 1999 (11 (3)9, 263-276).
- Rudd, P.T. The role of clinical ethics Committees. *Current Paediatrics*, 2001 (11, 381-385).
- Saunders, J. Research ethics Committees - Time for change? *Clin. Med.*, 2002 (Nov/Dec, 2(6): 534-8).
- Schuklenk U. Protecting the vulnerable: testing times for clinical research ethics. *Social Science and Medicine*, 2000 (51, 969-977).
- Sgreccia, Elio. *Manuale di Bioetica. Vol. I : Fondamenti ed etica biomedica. Vol. II: Aspetti medico-sociali.* Milano, Vita e Pensiero, 1999.
- Slowther, A. - Hill, D. - McMillan, J. Clinical Ethical Committee: opportunity or threat *HEC Forum* , 2002 (14 , (1), 4-12).
- Slowther, A. - McMillan, J. The Development of healthcare (clinical) ethics Committees in the U.K. *HEC Forum* , 2002 (14 , (1), 1-3).

- Spagnolo, A.G. Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica. In: Spagnolo AG., Sgreccia E. eds. Lineamenti di etica della sperimentazione clinica. Milano, Vita e Pensiero, 1994.
- Spagnolo, A.G. - Sgreccia E. Lineamenti di etica della sperimentazione clinica Fondamenti storici, epistemologici, metodologici ed etico-normativi della sperimentazione clinica. Milano, Vita e Pensiero, 1994"
- Sweet, D.G. - Halliday, H.L. Applications to a research ethics Committee. Current paediatrics, 2004 (14, 495-500).
- Tomino, Carlo. Il ruolo ed il funzionamento dei Comitati Etici in Italia VII Riunione Annuale "Il ruolo dei Comitati Etici in Italia". Verona, 11-12 ottobre 2002.
- Tuffs, Annette. Central ethics Committee formed in Germany. Lancet, 1995 (346, 12 aug, 433).
- Vollmann, J. - Burchardi, N. - Weidtmann, A. Klinische Ethikkomitees and deutschen Universitätskliniken. Eine Befragung aller Ärztlichen Direktoren und Pflegedirektoren. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2004 (129, (22), 1237-1242).
- Wessler, I. - Burger, R. - Doppelfeld, E. Reorganization of the procedures and the tasks of the response ethics committees after the 12th AMG amendment. Concepts the permanent working group of the medical ethics committee in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz., 2005 (48, (2), 155-167).

- Who's afraid of the European Clinical Trials Directive? *Lancet*, 2003 (vol 361, june 28).
- Williamson, P.R. - Hutton, J.L. - Bliss, J. - Blunt, J. - Campbell, M. J. - Nicholson, R. Statistical review by research ethics Committees. *Journal of Royal Statistical Society*, 2000 (163, part 1, 5-13).
- World Medical Association (1964) Recommendation Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. 18th World Medical Assembly (Helsinki, Finland, June 1975); last amended 48th General Assembly (Somerset West; October 1996).

Riconoscimenti

Si ringraziano per la fattiva collaborazione:

- Prof. Claudio Buccelli - Presidente Comitato Etico Università degli Studi di Napoli Federico II, tutor e coordinatore del corso;
- dott.ssa Nunzia Cannovo - staff segreteria Comitato Etico Università degli Studi di Napoli Federico II;
- dott. Luigi Huober - tesista Medicina Legale Facoltà di Giurisprudenza Università degli Studi di Napoli Federico II;
- dott.ssa Anna Jędryka-Góral - member of Research Ethics Committee in Poland;
- dott. Finn Kamper-Jørgensen - chairman of The Danish National Committee on Biomedical Research Ethics;
- dott. Gabriel Raciú - Secretary of Bioethical Commission of Ministry of Health in Romania;
- dott.ssa Ulrike Skorsetz - Managing Secretary of Research Ethics Committee in Germany.