

SOCIETÀ E ISTITUZIONI

LA SPERIMENTAZIONE DEI FARMACI

Comitato Nazionale per la Bioetica

17 novembre 1992

**PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
DIPARTIMENTO PER L'INFORMAZIONE E L'EDITORIA**

Miniature lombardo del principio del secolo XV:
Lo spaccio del «Siropus Acetosus» (dal «Theatrum Sanitatis»)
Roma, Biblioteca Casanatense

PRESENTAZIONE

Secondo una definizione dell'OMS (1984), i «farmaci sono tutte le sostanze che, introdotte in un organismo vivente, possono alterarne una o più funzioni».

Sfruttando questa proprietà, l'uomo li ha progressivamente trasformati in uno strumento basilare di progresso sia in medicina, dove hanno contribuito a sconfiggere o ridimensionare molte malattie e sofferenze, sia in altri campi come quello agricolo dove hanno partecipato in larga misura al soddisfacimento del crescente bisogno di cibo dell'umanità. I farmaci, tuttavia, comportano anche pericoli ed inconvenienti di diversa natura: condizionamenti commerciali, che possono distorcerne la ricerca e gli impieghi; un'informazione fuorviante, che talvolta ne esalta effetti terapeutici non provati sottovalutando sia i danni che il loro uso inappropriato può comportare sia l'importanza, per la difesa della salute, dei fattori ambientali, sociali, economici e culturali; la presenza sul mercato di specialità identiche nei contenuti, ma dissimili nel nome e nel prezzo che contribuiscono a generare sprechi e confusione; usi distruttivi, come quelli a fini bellici; impieghi incauti, come quelli che nel passato hanno portato ai disastri dell'eroina, della talidomide e di alcuni erbicidi.

Sia per questa loro ambivalenza, sia perché riguardano bisogni primari dell'uomo, i farmaci sollevano una grande varietà di problemi etici. Alcuni di essi sono stati affrontati in precedenza da questo Comitato Nazionale di Bioetica (C.N.B.), ma solo nell'ambito di tematiche di ordine più generale, come quella dell'informazione e consenso all'atto medico. Questo è invece il primo documento del C.N.B. interamente dedicato ai farmaci, con l'obiettivo da un lato di delineare una serie di aspetti critici meritevoli di ulteriore approfondimento, e dall'altro di approfondirne uno di grande attualità e, nello stesso tempo, di valore critico per la raccolta delle conoscenze indispensabili per lo sviluppo ed il corretto impiego dei farmaci: la loro sperimentazione in laboratorio, sull'animale e sull'uomo.

A questo fine il 12 novembre 1991 è stato costituito un Gruppo di lavoro, coordinato dai Proff. Paoletti e Silvestrini e composto sia dai membri del C.N.B. sia da un gruppo di «esperti» esterni, comprendente i Proff. D'Agnolesco, Fuccella, Lucchelli, Marini Bettolo, Scorza Barcellona, Trabucchi e Zanchetti. Attraverso una serie di riunioni ristrette e congiunte,

tra le quali quelle del 7 gennaio 1992, 19 febbraio 1992, 22 aprile 1992, 26 maggio 1992 e 20 luglio 1992, nonché con l'aiuto di preziosi contributi precedenti, tra i quali desidero citare il recente Documento sulla sperimentazione animale del Consiglio Nazionale delle Ricerche (1992), si è così pervenuti alla stesura di una relazione conclusiva, che è stata presentata al C.N.B. riunito in seduta plenaria il 17 novembre 1992. In tale occasione il documento è stato approvato, dando contemporaneamente mandato ai Proff. Paoletti e Silvestrini di recepire, prima di inviarlo alle stampe, una serie di suggerimenti che peraltro non ne modificavano la struttura fondamentale.

Desidero esprimere la più viva gratitudine a tutti i Membri del C.N.B. ed agli esperti che hanno collaborato alla stesura di questo documento e, in particolare, ai Proff. Paoletti e Silvestrini.

Rivolgo inoltre un vivo ringraziamento al Prof. Bompiani, attuale Ministro degli Affari Sociali, che mi ha preceduto nell'incarico di Presidente del C.N.B. partecipando in maniera incisiva alla preparazione di questo documento.

Vorrei anche ricordare i nuovi Membri di questo Comitato, che fin dal primo momento del loro insediamento hanno offerto la loro attiva collaborazione.

La seguente frase, che ben si presta a sintetizzare lo spirito di questo documento, è stata suggerita da uno di essi, il Prof. Berlinguer: «Lo sperimentatore non deve considerare, proporre o intraprendere alcun esperimento che in circostanze identiche a quelle riguardanti il paziente esiterebbe a condurre su se stesso o membri della sua famiglia o altre persone per le quali senta rispetto ed affetto» (Pappworth).

Roma, 17 novembre 1992

Il Presidente
Adriano Ossicini

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

1 – I farmaci rappresentano uno strumento essenziale per la tutela della salute intesa non solo come mancanza di malattia, ma anche come «stato di benessere fisico, mentale e sociale» secondo il significato estensivo che l'Organizzazione Mondiale della Sanità attribuisce a questo termine.

Oltre ad avere rivoluzionato la medicina, i farmaci hanno infatti trovato largo impiego in altri settori ugualmente critici per la vita dell'uomo, come la pianificazione delle nascite, la potabilizzazione delle acque, la disinfezione dell'ambiente e la produzione agricola. Sono inoltre diventati una fonte rilevante di nuove conoscenze scientifiche, di mezzi economici e di qualificate opportunità lavorative.

2 – Molti farmaci moderni vengono però ancora sviluppati senza disporre delle conoscenze scientifiche di base che ne dovrebbero orientare l'impiego. Questa carenza è una delle cause dell'esteso ricorso alla sperimentazione sull'animale e sull'uomo che, se da un lato garantisce la sicurezza e l'efficacia dei farmaci, dall'altro ne ritarda l'impiego e ne aumenta i costi, e suscita molte perplessità etiche e scientifiche insieme.

Il progresso farmacologico, inoltre, è talvolta condizionato da fattori economici, che inducono a concentrare gli sforzi sulle patologie che assicurano profitti elevati ed a trascurare quelle scarsamente remunerative, anche se gravi. Non si può non avvertire il rischio che questo fenomeno venga ulteriormente aggravato dal processo di concentrazione, secondo solo a quello verificatosi nel campo dell'energia nucleare, che potrebbe tradursi in una situazione di monopolio.

Questo fenomeno può avere delle valenze etiche, oltre che economiche, politiche e scientifiche nei limiti in cui esso tenda a seguire una logica incompatibile con i principi umanitari cui deve ispirarsi il settore sanitario.

Tanto più si avverte quindi la necessità di ribadire i principi fondamentali che permettono di congiungere il progresso con il rispetto dei diritti umani.

3 – In particolare nell'esaminare gli aspetti etici della sperimentazione dei farmaci il C.N.B. esprime le seguenti valutazioni:

a) allo stato attuale delle conoscenze, la sperimentazione dei farmaci è indispensabile per verificarne la sicurezza e l'efficacia.

Quella sull'animale deve rispondere alle norme internazionali che tutelano il rispetto di ogni forma di vita.

Quella sull'uomo, se attuata correttamente ed in maniera da non comportare rischi significativi, è non solo lecita, ma doverosa. Risponde inoltre ad un principio generale di solidarietà, dato che con la ricerca si raccolgono informazioni che, pur non avendo un'utilità immediata per chi vi si sottopone, entrano a far parte di un patrimonio comune che anticipa l'evoluzione della terapia.

b) Esistono due tipi di sperimentazione: quella conoscitiva, dalla quale il soggetto della sperimentazione stessa potrà trarre solo un vantaggio indiretto, attraverso le applicazioni pratiche che ne deriveranno, e quella terapeutica, che configura invece un vero e proprio intervento medico, seppure ancora di tipo sperimentale.

La prima deve essere subordinata non solamente all'espressione di un «consenso informato», ma anche all'approvazione di Comitati Etici, formati da persone provviste delle competenze etiche, giuridiche e scientifiche, e di «laici» che rappresentino i diritti di cittadini, in modo da soppesarne i vantaggi e gli svantaggi e garantire il rispetto degli esseri sui quali viene eseguita. Dovrà inoltre essere in genere effettuata solo su soggetti capaci di intendere e volere e la cui libertà di scelta — che potrà essere oggetto di verifica da parte del Comitato Etico — non risulti in alcun modo condizionata.

La seconda comporta una varietà di situazioni diverse, che vanno valutate caso per caso. In alcune di esse il suddetto controllo rimane imperativo, mentre in altre, connotate da particolarità cliniche da documentare, la decisione potrà essere lasciata alla responsabilità del medico curante, purché sostenuta da una ragionevole certezza di vantaggio terapeutico per il soggetto della sperimentazione stessa. Rimane il dovere, comunque, di condurla con procedure corrette, informando il paziente ed ottenendone il consenso.

c) I metodi alternativi di sperimentazione farmacologica, che si avvalgono fondamentalmente di modelli matematici e di tessuti, cellule ed altri sistemi biologici, rappresentano una possibilità di grande interesse. Ne va pertanto incoraggiato lo sviluppo, ma sgombrando nello stesso tempo il campo dall'illusione che possano rimpiazzare del tutto la sperimentazione sull'animale e sull'uomo.

4 – Nella sperimentazione clinica di nuovi farmaci, debbono essere seguite le procedure di buona pratica clinica. Per l'Italia, si applica la Direttiva 91/507/CEE, recepita dal D.M. Sanità del 27 aprile 1992, il cui contenuto deve essere portato a conoscenza dei ricercatori e dei Comitati Etici che sovrintendono alle sperimentazioni.

5 – Ogni medico deve possedere la conoscenza approfondita delle caratteristiche dei farmaci che è indispensabile per prescriberli correttamente.

Spetta alle Autorità accademiche e sanitarie stabilire le modalità per raggiungere questo obiettivo.

6 – Un corretto atteggiamento clinico nei riguardi del farmaco deve includere anche la cosiddetta «farmacovigilanza», che ogni medico deve esercitare con acume, veracità e sollecitudine verso il comune interesse.

7 – Passando a considerare aspetti collegabili a principi di «ETICA PUBBLICA», Il C.N.B. fa le seguenti raccomandazioni:

a) Occorre promuovere una cultura della ricerca scientifica di base, ricordando che molti farmaci, a cominciare dalle vitamine e dai vaccini, sono nati dallo studio di processi naturali anziché dalla sperimentazione sull'animale e sull'uomo.

b) Un problema particolare è rappresentato dai cosiddetti «farmaci orfani», destinati a malattie gravi, che non vengono realizzati o prodotti in quantità sufficienti per ragioni economiche. Per risolvere questo gravissimo problema non è sufficiente richiamarsi ai principi astratti di ordine umanitario. Lo Stato, l'OMS ed altre organizzazioni internazionali devono intervenire sia direttamente sia fornendo all'industria farmaceutica, che nel mondo moderno rappresenta uno dei protagonisti del progresso farmacologico, gli incentivi necessari.

PREMESSA

La sperimentazione dei farmaci configura uno dei tanti casi di possibile conflittualità tra interesse individuale e collettivo. Da un lato essa corrisponde infatti al momento decisivo del loro sviluppo, quello che consente di stabilire se tali prodotti siano abbastanza efficaci e sicuri da poter essere utilizzati in medicina o in altri campi. Dall'altro lato essa viene spesso eseguita su esseri viventi (volontari sani; pazienti a volte trattati con una sostanza inerte, detta placebo, che funge da controllo negativo; animali sani o portatori di malattie indotte artificialmente) che non ne traggono alcun vantaggio, se non come possibile conseguenza indiretta dei benefici generalizzati derivanti dalle conoscenze così raccolte. Le finalità scientifiche possono rimanere prioritarie su quelle terapeutiche perfino quando la sperimentazione si traduce in un atto di terapia sperimentale, quando cioè viene condotta su pazienti che potrebbero trarre un vantaggio, seppure ancora incerto, dal farmaco sotto esame: anche in questa circostanza può infatti essere necessario, per ottenere informazioni attendibili, uniformarsi a modalità diverse da quelle che seguirebbe il medico curante. Nasce, di conseguenza, il problema della liceità e dei limiti di questa prassi. Il Comitato Nazionale di Bioetica ha ritenuto doveroso affrontarlo non solo in termini astratti, ma anche cercando di puntualizzarne in questo documento gli aspetti fondamentali e di formulare su alcuni di essi delle raccomandazioni concrete.

Viene in primo luogo ribadito che la sperimentazione sull'uomo e su altri esseri viventi è la fase basilare dello sviluppo dei farmaci: di conseguenza, è non solo lecita, ma doverosa. Assieme alle condizioni di lavoro, all'alimentazione, all'istruzione ed ai diritti civili, la salute appartiene ai beni irrinunciabili, quelli che maggiormente incidono sulla qualità della vita dell'uomo; e i farmaci hanno contribuito a sconfiggere o ridimensionare molte malattie che prima del loro avvento uccidevano o menomavano milioni di persone, come lo scorbuto, il vaiolo, il rachitismo, il diabete, la sifilide, la poliomelite ed altre affezioni. Ne hanno reso meno temibili altre, come l'epilessia, l'ipertensione, l'artrite reumatoide, le ulcere gastro-duodenali ed alcune forme di tumore, controllandone i sintomi più pericolosi e, talvolta, anche l'evoluzione clinica. Gli anestetici locali e generali, gli immunosoppressori ed altri agenti hanno contribuito agli sviluppi della chirurgia, che ha così potuto affrontare interventi sempre più avanzati, come i trapianti

d'organo. I farmaci hanno inoltre trovato impiego in campi diversi da quelli strettamente medici, ma ugualmente correlati alla tutela della salute, come la potabilizzazione delle acque, la pianificazione delle nascite e l'agricoltura. Nel contempo sono diventati sempre più un bene d'alto contenuto culturale sia perché la loro scoperta è il frutto di un insieme complesso di studi ed indagini, la cui portata va ben oltre il trattamento e la prevenzione delle malattie, sia anche perché attraverso il loro studio si sono ottenute preziose informazioni su molti processi fisiologici e patologici. È anche aumentato il loro impatto sociale in quanto, trattandosi di uno dei settori tecnologicamente più avanzati, richiedono elevati investimenti e comportano attività diversificate e qualificate.

La sperimentazione farmacologica non può pertanto essere arrestata, tanto più che molte gravi malattie sono ancora curabili o lo sono in maniera parziale. Deve piuttosto essere ricondotta a norme rigorose, rispondenti innanzitutto ai principi dell'«etica professionale e della purezza delle intenzioni». Il rapporto Belmont (1979) e successivi documenti hanno sottolineato i tre fondamenti bioetici ai quali ogni tipo di sperimentazione deve attenersi:

a) *Rispetto per le persone*. Ciò include almeno due convinzioni etiche: primo, che gli individui devono essere trattati come agenti autonomi; secondo, le persone con ridotta autonomia devono essere protette.

b) «*Beneficenza*». Le persone non solo devono essere rispettate, ma bisogna tendere al loro benessere. La «beneficenza» non va identificata con la carità, ma con l'obbligo rigoroso di: 1) non nuocere; 2) massimizzare i benefici possibili e minimizzare i rischi.

c) *Giustizia*. Chi deve ricevere i benefici della ricerca e chi sopporta i suoi oneri? Per esempio, la selezione dei soggetti deve essere valutata attentamente per accertare se certe classi (pazienti, assistiti, minoranze, persone istituzionalizzate) siano scelte sistematicamente per la loro disponibilità o manipolabilità, anziché per ragioni intrinseche agli scopi della ricerca. In questi casi, fra l'altro, i risultati stessi della ricerca sono viziati, in quanto non applicabili ad altri soggetti.

A questi fondamenti, già consolidati da tempo in autorevoli documenti internazionali, ma spesso inapplicati, deve seguire un principio filtro che si va affermando nelle più recenti elaborazioni (cfr. per es. la XXVI conferenza CIOMS, 5-7 febbraio 1992): la sperimentazione clinica di nuovi farmaci (o di usi diversi di farmaci esistenti) può essere avviata quando vi sia una ragionevole possibilità di avanzamento delle conoscenze e di miglioramento sostanziale delle terapie già operanti. Questi aspetti hanno una importanza talmente decisiva, che ad essi viene dedicata gran parte di questo documento. In questa premessa è sufficiente ricordare che la sperimentazione va eseguita secondo modalità che consentano di ottenere informazioni attendibili e ben documentate, ma riducendo nel contempo al minimo gli inconvenienti, i rischi e le sofferenze a carico delle persone e degli animali sui quali viene

eseguita. Una sperimentazione mal condotta che porti all'impiego terapeutico di una sostanza di per sé innocua, ma inattiva, può avere conseguenze altrettanto disastrose quanto quelle derivanti dall'incauto impiego di un farmaco tossico.

Le regole e le procedure della sperimentazione, codificate in norme internazionali e nazionali, hanno valore in quanto garantiscono da abusi e superficialità. Esse prevedono tempi e passaggi necessari. È da condannare sia la tendenza a percorrere scorciatoie, anche quando vi sia la pressione di malattie emergenti espresse da malati o da loro familiari, sia l'esistenza di impedimenti di natura burocratica. Questi ultimi, ritardando l'approvazione di un piano di sperimentazione e quindi la registrazione sanitaria di un farmaco importante, possono causare sofferenze e talvolta decessi che una maggiore solerzia potrebbe evitare.

Particolare importanza va data al problema del consenso che deve essere libero, responsabile ed informato. Gli sforzi vanno concentrati sui problemi di maggiore rilevanza scientifica e sui farmaci con caratteristiche innovative, scoraggiando le sperimentazioni sui farmaci di scarsa utilità, ma redditizi. Questo problema è tanto più rilevante, in quanto alcune gravi malattie non vengono abbastanza studiate solo perché hanno una diffusione limitata o colpiscono popolazioni a basso reddito. Per sottolinearne l'importanza, un capitolo di questo documento è stato riservato ai farmaci orfani, quelli cioè che non vengono realizzati o distribuiti per motivi di ordine esclusivamente economico. Ciò richiama l'esigenza che, ferma restando la libertà che costituisce una base fondamentale dell'etica della scienza, gli obiettivi della ricerca, che sono oggi ampiamente condizionati dagli orientamenti culturali della comunità scientifica e dagli investimenti pubblici, oltre che dalle esigenze del mercato, siano indirizzati prioritariamente verso le patologie più diffuse e più letali sul piano mondiale.

Un altro argomento di grande attualità è quello degli animali transgenici e, in senso più generale, delle tecniche di manipolazione del genoma.

La necessità della sperimentazione su esseri viventi, nonché la sua regolamentazione in modo da ridurre al minimo i rischi e gli inconvenienti, non esclude la possibilità di ridimensionarla e ricondurla ad un intervento terapeutico sperimentale, le cui finalità conoscitive non siano in contrasto col beneficio diretto che il paziente può ricavarne. I sistemi basati su modelli matematici, cellule e tessuti isolati, vanno incoraggiati, anche perché la sperimentazione su animali è oggetto di riflessioni etiche sia per gli abusi che vi sono stati, sia per l'accresciuta consapevolezza delle relazioni evolutive ed ecologiche fra l'uomo e le altre specie viventi. Ma sarebbe illusorio pensare che la possano sostituire completamente.

Un contributo di gran lunga più rilevante alla soluzione di questo problema potrebbe venire dalla ricerca di base. Molti farmaci vengono tuttora sviluppati su basi empiriche, prima di avere chiarito le cause delle malattie nelle quali essi agiscono. In alcuni casi la loro scoperta è casuale, in altri è il

risultato del setacciamento di migliaia di sostanze su modelli sperimentali mediante i quali vengono riprodotte in laboratorio non le cause delle malattie, dato che esse sono sconosciute, ma i loro sintomi. Questi farmaci sono generalmente costituiti da sostanze che o non sono fisiologiche o, se lo sono, vengono usate a dosi non fisiologiche. Rappresentano quindi un intervento artificioso, i cui effetti e rischi non possono essere previsti a priori. Prima di essere impiegati in terapia essi vanno quindi sottoposti a lunghi ed approfonditi controlli tossicologici nell'animale da laboratorio e nell'uomo. Occorre inoltre studiarne gli effetti biologici sui vari organi ed apparati, l'assorbimento ed il metabolismo, l'interazione con altri trattamenti e così via. Queste indagini, nonché il setacciamento in laboratorio dei farmaci con la procedura sopra citata, sono una delle principali cause dell'esteso impiego di animali di laboratorio e di volontari sani nella ricerca farmacologica.

Quando se ne conoscono le cause, le malattie possono invece essere curate usando le sostanze naturali dalla cui carenza esse dipendono. Questi farmaci sono costituiti da sostanze, come vitamine, anticorpi o gli ormoni, che sono normalmente presenti nell'organismo. Essi vengono inoltre somministrati non per indurre uno stato diverso da quello normale, ma per ripristinare una condizione fisiologica. Non è quindi necessario verificarne preventivamente gli effetti tossici e biologici sull'uomo o sull'animale, dato che in natura hanno già superato un collaudo incomparabilmente più approfondito. La sperimentazione di questi farmaci su animali diversi da quelli nei quali verranno impiegati può addirittura essere fuorviante se si tratta di sostanze di natura proteica, che sono spesso diverse da specie a specie. La sperimentazione sul volontario sano può invece essere sconsigliabile, in quanto molti di questi farmaci sono pericolosi quando non vengono usati per ripristinarne i livelli fisiologici alterati dalla malattia; un esempio tipico è quello dell'insulina. Vanno quindi sperimentati sul malato. A sua volta, lo studio delle malattie che consente di raccogliere le informazioni scientifiche necessarie per realizzare questo tipo di farmaci non richiede necessariamente la sperimentazione sull'animale o sull'uomo; quantomeno, può essere condotta evitando manovre invasive, rischi e sofferenze. Ad esempio, il punto di partenza per la scoperta delle cause dello scorbuto fu l'osservazione che questa malattia è legata alla mancanza di cibi freschi. Lind, di conseguenza, formulò l'ipotesi che il cibo fresco contenesse un elemento indispensabile per la salute e la verificò su gruppi di pazienti trattati con diverse qualità di cibi, tra i quali gli agrumi risultarono quelli più efficaci. Jenner notò invece che il vaiolo non attecchiva nei mungitori che avevano precedentemente manifestato una forma attenuata della malattia. Formulò quindi l'ipotesi che la resistenza al vaiolo fosse dovuta all'attivazione di un meccanismo difensivo naturale e verificò questa ipotesi attuando la procedura, consistente nella somministrazione di germi patogeni uccisi o attenuati, che da allora è universalmente conosciuta come vaccinazione.

In entrambe queste circostanze, come in innumerevoli altri casi che sarebbe troppo lungo elencare, si è partiti dall'osservazione di un fenomeno naturale e dalla sua elaborazione sotto forma di un'ipotesi. Quest'ultima è stata verificata mediante una sperimentazione che univa finalità conoscitive e terapeutiche.

Purtroppo la ricerca di base è un processo lento ed incerto. Il suo risultato è inoltre rappresentato non da un oggetto concreto, che produce un beneficio immediato e sul quale è possibile esercitare un diritto di proprietà per compensare gli sforzi fatti da chi l'ha realizzato, ma da conoscenze alle quali tutti possono liberamente attingere. Spesso impegna intere generazioni di scienziati, richiedendo sforzi ed assorbendo ricchezze i cui frutti saranno raccolti da altri. Le applicazioni soddisfano invece esigenze pratiche, spesso pressanti come quelle di ordine medico. Possono inoltre essere rapide, se assistite da una tecnologia adeguata, e procurano ricchezza e potere. Non è quindi sorprendente che la tendenza prevalente della ricerca farmacologica sia di sfruttare sul piano applicativo le conoscenze al momento disponibili, non di approfondirle.

Nemmeno la ricerca di base può eliminare completamente la sperimentazione non terapeutica su esseri viventi, sia per le difficoltà che si incontrano nel chiarire molti processi biologici sia anche perché, ammesso che essi vengano chiariti, rimarrà sempre la necessità di controllarne alcuni con meccanismi innaturali, che dovranno essere attentamente collaudati. È purtuttavia auspicabile un migliore equilibrio tra ricerca di base ed applicata, tra il mondo accademico cui è istituzionalmente demandata la prima e l'industria farmaceutica che, nel mondo moderno, è diventata la principale protagonista del processo tecnologico che consente di tradurre le conoscenze scientifiche in farmaci non solo efficaci, ma disponibili nelle quantità ed ai prezzi che ne consentono un impiego diffuso.

La sperimentazione dei farmaci va quindi affrontata non solo in sé stessa, ma all'interno del ben più ampio e complesso problema del rapporto tra scienza, applicazioni e tecnologia, che è strumento di entrambe. Il suo esame viene riservato a documenti successivi.

RELAZIONE

I

SPERIMENTAZIONE SULL'ANIMALE E ANIMALI TRANSGENICI

La sperimentazione animale viene essenzialmente praticata a tre fini principali: *a)* Ricerca di base, *b)* Didattica, *c)* Ricerca applicata farmacologica e tossicologica.

a) Ricerca di base

I ricercatori utilizzano animali di varie specie per comprendere i meccanismi fisiologici di base, per studiare le complesse interazioni tra i vari sistemi degli organismi e per sviluppare nuovi strumenti terapeutici (farmacologici, chirurgici, fisici). Nonostante il riconoscimento dell'importanza dell'impiego di modelli animali non sia unanime, si rileva che molti progressi medici del XX secolo sono un risultato diretto della sperimentazione animale (Bernstein, 1989). Il Consiglio per gli Affari Scientifici dell'American Medical Society attribuisce i progressi nel trattamento di patologie quali cancro, traumi e shock, malattie cardiovascolari, diabete, alla disponibilità di appropriati modelli animali (Council on Scientific Affairs - 1989).

b) Didattica

L'impiego di animali nei corsi d'istruzione primaria e secondaria non è indispensabile. Le osservazioni di anatomia funzionale non richiedono infatti la pratica diretta della dissezione, poiché i moderni mezzi audiovisivi possono supplire egregiamente a tali scopi. Per contro la preparazione universitaria di operatori sanitari (medici, veterinari, farmacisti, laureati in discipline biologiche collegati alla pratica sanitaria) richiede l'uso di animali per un addestramento appropriato. In effetti l'impiego didattico della sperimentazione animale è limitato al livello accademico. Si tenga presente che l'impiego degli animali è comunque irrinunciabile nei casi di alta specializzazione chirurgica.

c) Ricerca farmacologica e tossicologica applicata

Dell'importanza della sperimentazione animale per il progresso terapeutico si è già accennato al punto *a*). Lo sviluppo di un farmaco tuttavia è condizionato dalla possibilità per il farmacologo ed il tossicologo di esaminare nuove classi chimiche per isolare le molecole più interessanti, e quindi caratterizzarne l'efficacia, nonché accertarne i limiti di sicurezza. Questo processo si è svolto, e continua a svolgersi, anche per merito della sperimentazione animale (Paton W. - 1987) Inoltre, termini generali quali «sicurezza», «effetto desiderato», «rischi», hanno qui un significato particolare in quanto travalicano la ricerca farmacologica e si estendono agli accertamenti tossicologici necessari, non solo sul piano etico ma anche su quello normativo, in altri campi. Sono infatti le stesse autorità governative a chiedere garanzie sia per la produzione di sostanze chimiche, sia per il loro uso, anche diverso da quello medico, come pesticidi, prodotti veterinari, additivi alimentari, eccipienti di prodotti farmaceutici, prodotti per l'igiene della casa. Esistono infatti precise richieste, sotto forma spesso di linee-guida, di prove da condurre sull'animale prima della commercializzazione e dell'uso dei prodotti allo scopo di proteggere il consumatore, il lavoratore, nonché l'ambiente.

Chi oggi giorno si batte contro la sperimentazione animale dimentica alcuni tragici eventi del passato che forse si sarebbero potute evitare ricorrendo ad una più accurata sperimentazione animale. Nel XVIII secolo la cipria conteneva piombo, col risultato di intossicazioni anche mortali. Negli anni '30 fu commercializzato negli Stati Uniti un trucco per gli occhi a base di catrame minerale che produceva fenomeni allergici quali dermatiti delle palpebre, la cecità per erosione della cornea e, in un caso, addirittura la morte (Whitman Jh. ed. - 1987). Altri esempi sono quelli dell'elisir di sulfanilamide, per il quale più di 100 bambini americani morirono in quanto questo preparato conteneva un solvente tossico (Temple Rj. - 1991); o quello universalmente noto della talidomide, che agli inizi degli anni '60 produsse alcune migliaia di gravi malformazioni. La necessità della sperimentazione animale è comprovata da un dato di origine statunitense: dall'83 all'89 sono stati riportati ai Poison Control Centers più di 7 milioni di casi di esposizione a prodotti nocivi: le informazioni date ai medici, alle vittime o ai loro familiari sulla nocività dei farmaci e sulle misure per contrastarla provenivano in buona parte da informazioni acquisite attraverso la sperimentazione animale (Annual Report of the American Association of Poison Control Centers - 1989).

Quanto esposto indica chiaramente come la sperimentazione animale costituisce un dovere sociale ai fini non solo del progresso scientifico biomedico, ma anche della protezione dell'uomo. Essa inoltre comporta spesso benefici terapeutici per gli stessi animali e concorre alla salvaguardia dell'ambiente.

È ovvio che questa necessità non esime dall'obbligo di condurre una sperimentazione sull'animale che sia eticamente irreprensibile, ossia fondata sul rispetto dovuto ad ogni forma di vita, che in questo caso particolare riguarda animali dotati di un sistema nervoso centrale complesso e sensibile. La salvaguardia di questo principio è d'altronde garantita dalla Direttiva 86/609 del Consiglio delle Comunità Europee sulla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici. Nell'introduzione si legge infatti che la Direttiva «...dovrebbe garantire che il numero degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici sia ridotto ad un minimo; che tali animali vengano adeguatamente accuditi e che non vengano loro inflitti inutilmente dolori, sofferenze, angoscia o danni durevoli o che, laddove questi ultimi siano inevitabili, essi vengano limitati al minimo...» (Direttiva del Consiglio delle Comunità Europee n. 86/609/CEE). Tale Direttiva è recentemente entrata a far parte delle nostre leggi sotto forma di Decreto Legislativo (Decreto Legislativo n. 116/92), portando così il nostro Paese su uno standard di alto livello in materia di sperimentazione animale.

Va infine rammentato che la comunità scientifica, contrariamente a quanto frequentemente riportato ed ispirandosi a principi di autocontrollo etico delle proprie responsabilità, non è insensibile al problema. Infatti operano associazioni internazionali quali la FELASA (Federazione Europea delle Associazioni della Scienza degli Animali da Laboratorio) e nazionali quali il CISAL (Comitato Italiano per le Scienze dell'Animale da Laboratorio), che hanno messo a punto ed organizzano corsi per l'educazione e l'addestramento del personale addetto alla sperimentazione animale, o altre come il Center for Alternatives to Animal Testing della Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health che hanno come obiettivo la riduzione e ove possibile la sostituzione dell'animale con metodi alternativi.

Risultati positivi vengono senz'altro raggiunti impiegando colture di cellule o tessuti, o tests su batteri; valga come esempio la batteria delle prove di mutagenesi *in vitro* che, se positive, evitano le prove di cancerogenesi condotte sull'animale.

Questi metodi vanno sempre preferiti, per motivi etici, alla sperimentazione sull'animale purché siano in grado di fornire informazioni altrettanto valide. I metodi alternativi non vanno tuttavia sopravvalutati. Il metodo di Draize per l'irritazione oculare, ad esempio, è una misurazione multidimensionale di lisi cellulare, disfunzione degli organelli, rottura delle «tight junctions», incapacità delle cellule a riprodursi e riparare quindi la lesione. A tutt'oggi non esistono metodi alternativi predittivi della incapacità di un occhio leso da un insulto chimico a guarire. Problemi specifici su alcune sostanze tossiche possono trovare risposta in sistemi di colture di cellule e tessuti, ma domande più complesse sull'origine delle malattie e sul funzionamento dei sistemi organici continuano a richiedere l'impiego *in toto* dell'animale da esperimento (Goldberg, 1989). D'altra parte, anche recentemente,

la necessità della sperimentazione animale è stata ribadita dal Documento CEE dedicato alla «Good Laboratory Practice».

Animali transgenici

Un aspetto particolare della sperimentazione animale riguarda gli animali transgenici.

Gli animali transgenici esprimono DNA esogeno come conseguenza della introduzione sperimentale di materiale genetico nella linea germinale.

In termini più ampi tutti gli organismi viventi possono essere transgenici poiché DNA esogeno, particolarmente di origine virale, può venire stabilmente integrato nelle cellule germinali durante l'evoluzione.

Esistono diversi metodi per ottenere animali transgenici.

I primi animali transgenici — topi — sono stati ottenuti per microiniezione di DNA virale SV40 nella cavità blastocistica di embrioni (Jaenisch, 1974), esponendo embrioni alla infezione con retrovirus (Jaenisch, 1976), oppure mediante trasfezione di DNA (trasferimento di DNA inserito in molecole autoreplicanti, i plasmidi, che funzionano da vettori) in cellule di teratocarcinoma seguita da inoculazione delle cellule trasfettate nella blastocisti (Mintz e Cronmiller, 1981), o dal trapianto di nuclei, isolati dalle stesse cellule, in uova fecondate dopo rimozione dei pronuclei (McGrath e Solter, 1983).

Il metodo attualmente più utilizzato consiste nella microiniezione di DNA clonato direttamente nel pronucleo maschile di cellule uovo fecondate (Gordon e coll., 1980) e permette l'introduzione di qualsiasi gene o sequenza di DNA in tutte le cellule, germinali e somatiche, di animali da esperimento (Brinster e coll., 1985).

Gli animali transgenici sono utilizzabili in diversi tipi di esperimenti.

La tecnica del transgenico è fondamentale nell'identificazione delle sequenze geniche che regolano l'espressione tessuto specifica di un particolare gene. In questo caso il transgenico viene prodotto utilizzando mutanti del gene in esame e valutando la variazione dell'espressione in funzione dell'alterazione introdotta (Townes e coll., 1985).

Identificate le sequenze regolatrici dell'espressione genica, esse possono essere combinate con un gene che verrà così indirizzato in cellule specifiche. Da ciò deriva un importante uso dei transgenici nella correzione di difetti genici causati da mutazioni recessive. Esempi tipici sono la correzione della beta-talassemia con il gene della beta-globina (Constantin e coll., 1986) e la demielinizzazione nel topo «shiver» con il gene della proteina della mielina basica (Roach e coll., 1987).

È anche possibile creare linee di topi transgenici per particolari oncogeni, fornendo quindi un nuovo sistema per l'analisi del ruolo di questi geni trasformanti nella cancerogenesi. Tumori possono essere inoltre introdotti in

particolari tessuti ponendo nel costrutto ricombinante l'oncogene sotto il controllo di un promotore specifico per il tessuto stesso (Stewart e coll., 1984).

Una recente applicazione dei transgenici associata al «gene knock-out» permette di creare animali in cui un particolare gene viene distrutto, rendendo così possibile lo studio del fenotipo associato al gene in esame (Capocchi, 1989). Mediante ricombinazione omologa in cellule staminali (cellule con completa potenzialità di sviluppo) di origine embrionale, un gene endogeno viene sostituito con il suo omologo clonato, precedentemente mutato in modo da renderlo silente una volta integrato (Zijlstra e coll., 1989). Le cellule in cui è avvenuta la ricombinazione omologa vengono selezionate ed iniettate nella blastocisti di embrioni dando origine a chimere, successivamente ibridate in modo da ottenere l'omozigote per il gene difettivo.

Nel transgenico così ottenuto è possibile quindi valutare la funzione di un particolare gene.

Questa metodologia rappresenta un'evoluzione della tecnica di mutagenesi inserzionale, che evita l'integrazione del DNA esogeno in modo casuale ed è di immediata applicazione nella scienza medica poiché può permettere di ottenere modelli animali per malattie genetiche umane (Clark e coll., 1987).

La tecnologia dell'animale transgenico consente quindi di affrontare problemi fondamentali in diversi campi scientifici fino a raggiungere la possibile applicazione in campo farmaceutico come la produzione di proteine umane, in animali da allevamento, utilizzabili quali farmaci per l'uomo.

La complessità e delicatezza delle possibili applicazioni — anche senza addentrarsi in una analisi dei problemi giuridici ed etici — fa subito emergere il fatto che la produzione e l'impiego di animali transgenici chiamano fortemente in causa le responsabilità dei ricercatori e sollecitano la pubblica autorità ad una opportuna regolamentazione. Questa deve riguardare anche i problemi posti dalla brevettabilità che il Comitato Nazionale di Bioetica sta affrontando a parte.

II SPERIMENTAZIONE SUL VOLONTARIO SANO

(Fase I)

In relazione alle considerazioni avanzate sinora si riconosce la necessità scientifica di eseguire studi in soggetti sani.

Tale necessità riguarda in particolare:

- a) studi di fisiologia e psicologia;
- b) studi con nuovi farmaci.

Il motivo dell'utilizzazione di soggetti sani per gli studi indicati al punto a) risulta ovvio.

Per quanto invece riguarda gli studi con nuovi farmaci nel soggetto sano volontario, essi sono stati spesso guardati con sospetto ed hanno talora trovato difficoltà ad essere compresi nei loro scopi e nelle modalità di esecuzione da parte di medici sprovvisti di adeguata competenza nel settore della farmacologia clinica. Essi sono imposti dalla prudenza che deve regolare la immissione in commercio dei farmaci, anche per evitare di trovarsi coinvolti in ipotesi di responsabilità ai sensi degli artt. 443 e ss. del nostro Codice penale, il quale prevede fra l'altro all'art. 452 anche l'ipotesi colposa dei delitti contro la salute pubblica.

Questi studi sono essenziali per aiutare a superare quel delicatissimo momento dello sviluppo di quasi tutti i farmaci, rappresentato dal passaggio dalla sperimentazione nell'animale ai primi studi di verifica dell'attività terapeutica nel paziente.

È infatti difficile trasferire automaticamente ciò che è stato rilevato in modelli animali all'atto terapeutico nell'uomo. È solo dalle prove svolte sequenzialmente nelle diverse fasi della sperimentazione su ques'ultimo che si potranno definire le dosi, gli schemi posologici appropriati, le caratteristiche dei pazienti più adatti al trattamento, le indicazioni terapeutiche precise.

Gli studi sul volontario sano, fornendo una garanzia di maggiore predittività rispetto agli studi pre-clinici, consentono dunque un approccio più razionale agli studi aventi finalità terapeutiche.

Infatti gli studi di *farmacocinetica* e *metabolismo* permettono di stabilire come la sostanza venga assorbita, distribuita, metabolizzata ed eliminata

nell'uomo, consentendo il confronto con quanto osservato nelle specie animali in cui sono stati eseguiti gli studi farmacologici e tossicologici.

Gli studi di *tollerabilità* consentono di accertare quali siano le dosi che non provocano effetti indesiderati e se queste sono vicine a quelle che si prevede abbiano un effetto terapeutico.

Gli studi di *biodisponibilità* consentono di verificare se la preparazione farmaceutica formulata per le prove cliniche presenti un assorbimento confacente agli impieghi terapeutici previsti.

Importanza fondamentale hanno anche le prove volte a verificare l'*attività farmacodinamica* di una nuova sostanza di cui si intenda utilizzare l'attività terapeutica nell'uomo.

I motivi per i quali è opportuno effettuare questi studi nel volontario sano anziché nel paziente si possono così riassumere:

- gli stati patologici influenzano le funzioni di diversi organi e sistemi e, quindi, la risposta farmacologica;
- potrebbero aver luogo interazioni con farmaci usati per il trattamento dell'affezione di cui il paziente soffre.

Gli studi di farmacologia nel volontario sano consentono quindi di conseguire i seguenti importanti obiettivi:

- confermare l'attività farmacodinamica specifica della sostanza;
- definire l'andamento dell'effetto farmacologico nel tempo;
- stabilire i rapporti di potenza con farmaci standard di confronto;
- definire il rapporto tra dosi attive e dosi che possono produrre comparsa di effetti indesiderati.

Queste informazioni sono essenziali per avviare i primi studi di attività nel paziente con dosaggi e schemi posologici razionali, tali da esplicitare una attività terapeutica evitando così che nelle fasi iniziali della sperimentazione terapeutica i pazienti ricevano dosaggi insufficienti o eccessivi.

La fase I viene definita come la fase degli studi nel volontario sano.

Esistono naturalmente delle situazioni nelle quali un saggio nel soggetto sano non è proponibile, come ad esempio nel caso di farmaci antitumorali, di immunodepressivi, di sostanze con effetti indesiderati non accettabili. In questi casi anche gli studi di fase I dovranno essere eseguiti in pazienti nei quali vi sia comunque una indicazione o previsione di effetto favorevole o almeno sicuramente non sfavorevole. Si può inoltre prevedere il caso che, nella ricerca di dosi attive e tollerate, possa essere impossibile a causa degli effetti farmacologici specifici superare dosaggi che invece nel paziente potranno essere raggiunti e superati senza problemi (si pensi per esempio al caso di un anti-ipertensivo).

La sperimentazione dei farmaci sul volontario sano comporta un certo grado di rischio di effetti collaterali, senza alcun vantaggio medico diretto per chi vi si sottopone. La scarsa entità, in genere, di tale rischio

e l'importanza determinante di tale sperimentazione per la ricerca di nuove e più efficaci cure per i pazienti ne fanno un'opportunità per l'espressione del valore della solidarietà, che tuttavia è accettabile solo nei limiti in cui comporti, come precisato in un altro punto di questo documento, rischi di scarsa entità per il volontario. La maggioranza dei giuristi ritiene infatti che a quest'ultimo possa essere consentito soltanto di assumere i rischi non suscettibili di produrre minorazioni gravi e permanenti. Questo principio è deducibile, ad esempio, dall'art. 32 della Costituzione e dall'art. 5 del C.C.

In effetti, nei rarissimi casi di eventi avversi gravi verificatisi durante studi con farmaci su volontari, è stato possibile accertare che la causa era del tutto accidentale, non legata alla somministrazione del farmaco o alle procedure, oppure che il volontario aveva taciuto ai medici di ricevere contemporaneamente altri farmaci, ciò che aveva provocato interazioni farmacologiche dannose.

Un'indagine di Zarafonitis e coll. (1978) su 12 anni di studi di fase I in volontari ha dimostrato che un evento clinicamente significativo si era verificato una volta ogni 9602 giorni di esposizione per soggetto ad un farmaco, ovvero una volta ogni 26,3 anni di partecipazione individuale dei soggetti.

Questi dati concordano con quelli di Cardon e coll. (1976), riferentisi a studi terapeutici e non terapeutici, dai quali si concludeva: «Se la durata media di partecipazione (ad uno studio) è di circa 3 giorni, cioè circa 1/100 di anno, i rischi stimabili non appaiono superiori a quelli collegati alle normali attività quotidiane».

La saltuaria partecipazione di un soggetto sano ad una attività di ricerca farmacologica di fase I può non essere definibile come «attività pericolosa». Perché ciò sia è infatti necessario che l'attività sia pericolosa per sua natura o per la natura dei mezzi adoperati e non per una eventuale condotta negligente o imprudente dell'uomo.

Naturalmente affinché uno studio su soggetti sani offra tutte le garanzie di sicurezza, è indispensabile che siano adottate opportune misure a salvaguardia dell'integrità fisica e psichica dei soggetti partecipanti.

Queste sono di due tipi:

- *generali*: cioè riguardanti le strutture ove si svolgono gli studi, il personale e le procedure;
- *specifiche*: misure particolari inerenti la singola ricerca e relative alle caratteristiche del farmaco in studio.

Misure di ordine generale

Adeguatezza delle strutture

Le unità ove si svolgono studi nel volontario sano debbono essere opportunamente strutturate ed attrezzate per permettere la sicura e confortevole partecipazione del volontario.

tevole permanenza dei volontari durante lo studio, nonché per intervenire efficacemente in caso di emergenza. Per dettagli tecnici su questi aspetti si veda ad esempio: «Facilities for Non-Patient Volunteer Studies», The Association of the British Pharmaceutical Industry, London, May 1989.

È essenziale, inoltre, la disponibilità di un Comitato Etico; in proposito, si veda il precedente documento del C.N.B. su «I Comitati Etici».

Personale

Il personale medico e paramedico deve essere qualificato a svolgere questo genere di ricerche e deve possedere un'adeguata formazione nel campo della farmacologia clinica e della metodologia generale di questo tipo di studi.

Reclutamento dei volontari

Va anzitutto sottolineata la necessità di provvedere ad un reclutamento ampio di soggetti, che non sia rivolto solo a particolari categorie di possibili volontari (salvo i criteri di inclusione previsti dal protocollo), in modo da garantire sia l'equità della partecipazione a tale esperimenti sia la generalizzabilità delle conclusioni.

Ogni forma di coercizione occulta e di pressione di tipo economico deve essere evitata. A questo scopo è necessario che il Comitato Etico sia messo al corrente sia degli aspetti economici dello studio, sia delle modalità di reclutamento dei volontari, onde garantire che la decisione di prendere parte ad una prova non sia frutto di alcun tipo di coercizione, anche subdola e che sia invece motivata da un'intenzione solidaristica.

Prima della prova i volontari debbono essere sottoposti a un accurato esame clinico e di laboratorio, allo scopo di assicurare l'esistenza di normali condizioni di salute e di escludere situazioni che controindichino la partecipazione allo studio.

Completato uno studio, il volontario non deve partecipare ad altre prove prima che sia trascorso un opportuno periodo di tempo. Va inoltre stabilita la quantità massima di sangue prelevabile in una giornata e in un determinato numero di giorni.

Da menzionare, a proposito delle salvaguardie per i soggetti, quanto introdotto in Francia dalla recente legge n. 88-1138 del 20 dicembre 1988 (legge Huriet) la quale prevede che ogni volontario sia identificato da un codice e che i dati relativi ad ogni studio affluiscano ad una banca dati centrale allo scopo di consentire la raccolta di informazioni complete su ogni sperimentazione eseguita, sugli intervalli tra gli studi, sullo stato di salute di ogni volontario ecc.

Procedure

Il centro deve disporre di procedure operative scritte riguardanti le modalità generali di esecuzione degli studi e le relative responsabilità del personale.

Procedimenti

È opportuno che non si utilizzino tecniche di tipo invasivo, ad eccezione dell'inserimento di aghi o ago-cannule; in ogni evenienza, eventuali procedure invasive debbono essere giustificate dall'importanza degli obiettivi e delle informazioni acquisibili ed essere comunque innocue.

Misure di ordine specifico

Deve esistere una esauriente documentazione farmacologica e tossicologica nell'animale che giustifichi l'avvio di sperimentazioni nel volontario sano e ne garantisca la sicurezza. I dati debbono essere approfonditamente conosciuti dallo sperimentatore e da tutto il personale coinvolto nello studio.

Protocollo

Lo studio deve essere dettagliatamente descritto in un protocollo nel quale debbono essere indicati scopi, modalità di esecuzione, salvaguardie, possibili inconvenienti ecc.

Informazioni da fornire al volontario

Al volontario deve essere illustrato e consegnato un testo scritto che riassume quanto contenuto nel protocollo: andranno anzitutto chiaramente spiegati gli scopi dello studio, la sua importanza per lo sviluppo di nuove terapie, i possibili rischi ed inconvenienti a cui il volontario dovrà sottoporsi, le modalità della sua partecipazione. Deve essere ben indicato che il volontario è libero di interrompere la propria partecipazione allo studio in qualunque momento.

Protocollo e materiale informativo per il volontario debbono essere approvati dal Comitato Etico.

Il consenso va sempre documentato mediante la firma del volontario.

Doveri del volontario

Il volontario ha il dovere di seguire scrupolosamente le istruzioni fornite dallo sperimentatore in materia di dieta, consumo di alcolici, fumo, uso di

farmaci. In particolare dovrà immediatamente comunicare ai responsabili della sperimentazione qualunque elemento di ordine medico intervenuto durante lo studio, in considerazione dell'importanza che esso potrebbe avere ai fini della salvaguardia della sua salute e nell'interesse generale dell'interpretazione dei risultati.

Comitato Etico

Come già menzionato sopra, è compito del Comitato Etico esaminare il protocollo dello studio e il materiale informativo che verrà illustrato e consegnato al volontario.

Il Comitato dovrà valutare la proporzione fra i rischi assunti dal volontario e i risultati sperati della ricerca, la completezza dell'informazione fornita, la validità della ricerca proposta.

Il Comitato Etico dovrà operare in conformità con le norme di Buona Pratica Clinica espresse nella Note for Guidance: «Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community» del Working Party on Efficacy of Medicinal Products del Committee on Proprietary Medicinal Products, 11 luglio 1990. Tali norme sono integralmente recepite dal Decreto del Ministero della Sanità del 27 aprile 1992 (Supplemento ordinario alla G.U. n. 139 del 15 giugno 1992 - serie generale).

Qualora allo stesso Comitato Etico afferiscano sia centri di farmacologia umana sia reparti clinici ove si svolgono sperimentazioni su pazienti, è opportuno che la composizione del Comitato sia allargata a comprendere specialisti in farmacologia, farmacologia clinica, tossicologia, cui affidare in modo particolare la valutazione dei protocolli di studi in volontari sani.

Qualificazione dei centri

Analogamente a quanto avviene in altri Paesi, è opportuno che i centri ove si svolgono studi su volontari sani rispondano ai necessari criteri di adeguatezza scientifica e di sicurezza e siano autorizzati dalle competenti autorità.

Soggetti particolari

Soggetti in età fertile

Un nuovo farmaco può essere somministrato a soggetti in età fertile solo dopo averlo studiato esaurientemente nell'animale sul piano tossicologico, con particolare riguardo agli effetti sulla riproduzione. Questa regola vale sia per soggetti di sesso femminile che maschile.

Di norma, inoltre, donne con una gravidanza in atto non dovrebbero partecipare come volontarie a studi di farmacologia umana. La sperimentazione su soggetti di sesso femminile che intendono interrompere la gravidanza solleva una serie di delicati problemi scientifici, etici e giuridici, il cui esame viene demandato ad un documento successivo.

Bambini

Occorre tener presente che per poter trattare i bambini, specie i più piccoli, con schemi posologici razionali è indispensabile acquisire conoscenze sulla cinetica, il metabolismo e le dosi attive e tollerate dei nuovi farmaci.

Tuttavia, poiché un minore non può dare un consenso legalmente valido, i bambini non devono in genere essere impiegati come volontari sani. I dati necessari possono essere raccolti o per estrapolazione dall'adulto o attraverso sperimentazioni controllate a carattere terapeutico o preventivo sul bambino. Tali sperimentazioni devono essere sottoposte alla valutazione di un Comitato Etico.

Anziani

Quando sia prevedibile che un farmaco sia impiegato largamente in soggetti anziani, specie se si sospetti che vi possano essere importanti modificazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche legate all'età, si impone lo studio accurato di questi aspetti in gruppi selezionati di volontari anziani, sia nella fase I che in quella successiva.

Soggetti con menomazioni mentali

Non possono ovviamente essere utilizzati come soggetti sani volontari.

Detenuti

In altri Paesi era consuetudine, sino ad alcuni anni fa, utilizzare detenuti per studi con nuovi farmaci e, in alcuni istituti di pena, erano sorti centri di farmacologia clinica spesso sovvenzionati da industrie farmaceutiche.

Questa partecipazione a studi diretti al beneficio della comunità è stata spesso vista con favore e considerata come un contributo all'estinzione del debito morale contratto dal detenuto con la società.

Negli ultimi anni, tuttavia, questo atteggiamento si è profondamente modificato per i seguenti motivi:

– vi è un principio generale di disponibilità del proprio corpo e delle proprie azioni, insito nella libera partecipazione ad uno studio, che contrasta con lo stato di privazione della libertà che caratterizza il detenuto;

– indagini eseguite tra ex detenuti hanno dimostrato in modo inequivocabile che le motivazioni fondamentali che spingevano questi ad accettare

di partecipare ad uno studio erano la speranza di ottenere riduzioni di pena, talora addirittura la velata promessa che ciò sarebbe avvenuto e sempre, comunque, il forte desiderio di spezzare la monotonia della vita carceraria con una parentesi di un più confortevole e diversivo soggiorno in infermeria, a contatto con un personale diverso da quello carcerario;

– anche se di entità limitata, l'incentivo economico giocava un ruolo fondamentale, considerando quanto il denaro possa aiutare il detenuto ad acquisire piccoli agi quotidiani;

– la popolazione carceraria utilizzata (in genere ospiti di penitenziari, condannati a scontare lunghe pene detentive) era lungi dal poter essere considerata fisicamente e psichicamente sana.

Per tutte queste considerazioni, le sperimentazioni sui carcerati non sono più praticate.

La remunerazione del volontario

Il Codice di Deontologia Medica approvato dal Consiglio Nazionale della FNOMCeO il 15 luglio 1989 afferma (Art. 51) che la sperimentazione in soggetti sani non può essere esperita «dietro compenso di qualsiasi natura».

È pertanto da escludersi che si possa concepire un rapporto di lavoro basato su prestazioni regolari remunerate. La prestazione del volontario deve essere del tutto occasionale e deve rispettare le salvaguardie (intervalli tra le prove, numero ed entità dei prelievi ecc.) più sopra menzionate.

Altrettanto chiaro deve essere che la remunerazione da prevedersi per la prestazione di un volontario non può essere intesa come il corrispettivo economico erogato a fronte di un rischio. Il rischio infatti deve essere di entità prevedibile, non superiore a quel «minimo rischio» già sopra discusso, inerente a qualunque normale attività della vita quotidiana.

Occorre pertanto prevedere non un compenso, ma un rimborso o indennizzo a fronte del tempo che la persona mette a disposizione di altri e degli inconvenienti, seppure minimi, che la prova inevitabilmente comporta (permanenza per ore o giorni in ambienti confinati, raccolte frazionate di urine, talora anche durante la notte, inserimento di agocannule, collegamento a cavi per la rilevazione di attività motorie od elettriche, sonde, prolungata immobilità ecc.).

Infatti, così come non sarebbe etico retribuire le prestazioni di un volontario alla stregua di un vero e proprio rapporto di lavoro continuativo, e sarebbe colpevole indurre qualcuno con l'incentivo economico a sottoporsi ad attività pericolose, si può altrettanto ragionevolmente sostenere che non sia etico disporre del tempo e del corpo di una persona a scopo di ricerca per acquisire dati che saranno poi utilizzati per sviluppare un farmaco da cui il produttore trarrà dei profitti ed i pazienti vantaggi per la propria

salute, non riconoscendo al contrario al volontario nemmeno il diritto ad un indennizzo per il tempo sottratto ad altre attività. L'indennizzo deve essere ragionevole, tale cioè da coprire tempo messo a disposizione e disagi per il soggetto, ma non tale da rappresentare un'indebita pressione di tipo economico.

Per questi motivi è opportuno che il Comitato Etico sia portato a conoscenza dell'indennizzo previsto ed esprima eventualmente le proprie osservazioni qualora ritenga criticabile il suo ammontare, perché eccessivo o, al contrario, insufficiente.

In alcuni Paesi, allo scopo di quantificare l'entità dell'indennizzo in relazione al tempo e all'impegno richiesti dallo studio, è stato proposto di prendere quali parametri di riferimento la retribuzione media giornaliera di determinate categorie lavorative e l'ammontare dei «grants» che gli studenti percepiscono per la frequenza ai corsi universitari.

III

SPERIMENTAZIONE SU PAZIENTI

(Fasi II e III)

Sperimentazione clinica e salvaguardia del paziente

Le caratteristiche della ricerca in medicina clinica sono la scientificità (correttezza dell'ipotesi e della tecnica per saggiarla), l'utilità (la comunità dei pazienti e in genere la collettività devono ricavare un vantaggio dai risultati della ricerca), la salvaguardia del paziente nel suo diritto alla miglior terapia e al minor disagio possibili. Ci si domanda se la sperimentazione clinica controllata, che sicuramente possiede le prime due, presenti compiutamente anche la terza.

Infatti la sperimentazione clinica controllata prevede la presenza di un gruppo di controllo, l'assegnazione casuale dei trattamenti (randomizzazione) e l'esecuzione di indagini cliniche e strumentali nuove; inoltre il medico viene spesso mantenuto all'oscuro del trattamento che sta somministrando al paziente (cecità o «blinding»).

Queste procedure potrebbero apparire in contrasto con il patto che il medico stabilisce con il paziente di agire nel suo migliore interesse, operando correttamente ed in piena trasparenza.

Peraltro anche quando il medico prescrive un trattamento a un singolo paziente lo fa seguendo, anche se non ne è compiutamente cosciente, un meccanismo mentale di tipo statistico, simile a quello sperimentale anche se rudimentale, basato sull'esperienza precedente di generazioni di ricercatori, di medici, di pazienti. Sia in queste circostanze, sia quando effettua una sperimentazione clinico-farmacologica il medico deve sapersi svincolare da qualunque sollecitazione di ordine promozionale o, peggio ancora, economico. Il trattamento prescritto sarà efficace se l'esperienza precedente è corretta. Si è già notato che in molte occasioni non lo è. Si ricordi soltanto l'irrazionale uso dei salassi per le più disparate forme morbose, protrattosi fino alla prima metà del secolo scorso e abbandonato, sia pure in un troppo lungo arco di tempo, in seguito alla sagacia del francese Pierre Louis, che impostò una vera e propria sperimentazione controllata, considerata ancor oggi metodologicamente valida.

In questo contesto si inserisce il complesso di misure che vengono messe in atto, in occasione di ogni studio clinico controllato, per la salvaguardia dei diritti del paziente e del retto operare del medico. Le misure sono di due tipi: interne, inerenti alla realizzazione di ogni studio, e messe in opera dallo stesso medico ricercatore; esterne, che prevedono invece la partecipazione di un gruppo esterno di esperti (il Comitato Etico), delle autorità regolatorie, nei Paesi dove è richiesta una formale autorizzazione agli studi, e dal paziente stesso (il consenso).

Misure interne

Le misure che il medico sperimentatore è tenuto a prendere sono le seguenti:

– *Esame accurato della documentazione esistente* sul farmaco in studio per costruire, sulla base della farmacologia, della tossicologia, della farmacocinetica, una stima presunta ma ragionata dei benefici sperati e delle reazioni avverse temute. Naturalmente si tratta di una congettura, che tuttavia deve essere basata su elementi concreti, sviluppati razionalmente.

– *Fissazione di un obiettivo significativo*. Gli obiettivi marginali o futili vanno respinti.

– *Scelta di un adeguato trattamento di controllo*. Si sceglierà, quando esiste, un trattamento accettato dalla comunità scientifica come valido; deve ovviamente sussistere la legittima presunzione che il nuovo trattamento presenti rispetto al precedente dei vantaggi sostanziali o comunque di utilità per i pazienti.

Il giudizio di validità del trattamento di confronto deve essere basato su criteri obiettivi e certi: per esempio, pubblicazioni su giornali internazionali sottoposte a «peer review»; un consenso ripetutamente espresso in convegni di riconosciuta autorità scientifica; la registrazione del prodotto in Paesi a severa legislazione sanitaria. Il volume delle vendite, l'entità della promozione e le pubblicazioni non sottoposte ad arbitrato non vanno considerati probatori.

La problematica relativa all'impiego dell'elemento di controllo più genuino, cioè il placebo sprovvisto di una propria specifica attività farmacologica, va valutata in questo quadro.

La somministrazione di placebo come controllo in uno studio clinico ha sempre destato forti emozioni e resistenze nei medici più attenti al patto stretto con il paziente: essi ritengono infatti, con qualche ragione, che si tratti di un deliberato inganno.

Si possono comunque identificare le seguenti situazioni nelle quali l'uso del placebo nel gruppo di controllo è consentito e raccomandato:

a) Quando il trattamento nuovo si aggiunge a un trattamento consolidato. In questo caso, infatti, non vi è alcun problema etico nel somministrare il placebo, che viene aggiunto alla miglior terapia disponibile al solo scopo di allontanare le componenti distorcenti (bias) del paziente, del medico e dalla loro interazione.

b) Quando non esista un trattamento consolidato per la forma morbosa in studio. Dal punto di vista tecnico, il placebo fornisce il criterio di comparazione più efficiente e che richiede il minor numero di casi. È più etico dare un placebo che un trattamento non provato; quest'ultimo infatti può offuscare i risultati e indebolire il dato statistico.

c) Quando il trattamento disponibile sia un agente sintomatico per condizioni morbose minori o nelle quali la sospensione temporanea di un trattamento attivo non abbia alcuna conseguenza clinica temibile.

La sottrazione di un trattamento attivo va comunque attentamente considerata caso per caso e la possibilità che venga somministrato un prodotto intrinsecamente non efficace va comunicata al paziente per ottenerne il consenso. In queste occasioni l'opinione preliminare del Comitato Etico può essere preziosa per una ulteriore riflessione.

– *Adozione del disegno sperimentale più efficiente dal punto di vista statistico.* Lo scopo di uno studio clinico controllato è, nella maggior parte dei casi, la verifica dell'ipotesi che esista una reale differenza tra il trattamento nuovo e il controllo. Tale scopo si raggiunge attraverso alcuni passi fondamentali: corretta formulazione dell'ipotesi; selezione di un campione rappresentativo; assegnazione casuale dei trattamenti; controllo delle viziature sistematiche (bias).

La significatività del test statistico dipende in ragione diretta dall'entità della differenza e dal numero dei casi, in ragione inversa dalla variabilità dei dati, che a sua volta è intrinseca alla natura dell'esperimento clinico. Dal punto di vista etico è imperativo impiegare il minor numero possibile di pazienti per raggiungere una conclusione valida per i pazienti futuri: questo risultato si può ottenere sia migliorando l'efficienza del disegno sperimentale, sia evitando studi con un numero di soggetti troppo piccolo per raggiungere conclusioni significative.

Da qui la rilevanza etica di una formulazione corretta del piano dello studio e l'opportunità che il medico ricercatore abbia la capacità di comprendere almeno le idee base della statistica inferenziale.

– *Scelta di adeguati criteri di valutazione.* I criteri clinici e strumentali di valutazione delle proprietà del farmaco in studio debbono essere espressivi al massimo delle variazioni ipotizzate ad opera del trattamento, ma evitando, a meno che non siano indispensabili, le indagini che arrecano disagio e rischi

al paziente, come avviene per esempio con alcune indagini invasive, che spesso aggiungono poco alle conclusioni sull'efficacia del trattamento in studio.

Va ancora sottolineato che gli elementi interni di salvaguardia del paziente sono tutti a carico del medico ricercatore, che deve considerarli nella piena coscienza di adempiere a un dovere richiesto dalla sua stessa missione e dalla fiducia che il paziente ripone in lui come sottoscrittore del patto di guarigione o di sollievo della sofferenza.

Tuttavia ogni decisione in merito a queste misure contiene un elemento di soggettività che non può essere eliminato anche se può essere minimizzato dalla conoscenza, dall'esperienza, dall'attenzione. Le decisioni del ricercatore pertanto possono non essere condivise da altri, colleghi o membri del Comitato Etico o dell'autorità regolatoria, che peraltro possono fornire utili spunti per ulteriori riflessioni.

Va inoltre notato che le eventuali discrepanze di giudizio possono essere dovute a fattori particolari, quali consuetudini locali o a diversità etniche.

Il medico ricercatore deve essere preparato sia a difendere le sue decisioni sia a modificarle, sempre perseguendo un equo bilanciamento fra l'interesse del paziente attuale ed il beneficio per i pazienti futuri.

Misure esterne

Dato che del Comitato Etico e del consenso si parla estesamente in altri documenti del C.N.B., qui ci si limita a ricordare, a proposito delle misure esterne a salvaguardia dei pazienti, che la malattia rende la loro condizione più debole rispetto a quello del volontario sano.

Il Comitato Etico dovrà pertanto valutare attentamente i disagi cui il soggetto dello studio può andare incontro al di là di quelli naturalmente derivanti dalla malattia, compreso l'eventuale prolungamento della degenza.

Il Comitato Etico dovrà inoltre esaminare attentamente la procedura e la ricerca del consenso, in ragione sia del deterioramento mentale che la malattia può comportare, sia del livello culturale del paziente.

È possibile che per gli studi terapeutici si faccia ricorso con frequenza al consenso testimoniato anziché a quello firmato dal paziente stesso. Si tratta di una procedura valida nella misura in cui avviene nell'interesse del paziente stesso, quando questi non è in grado di fornire un consenso valido o il consenso possa essere dato dal paziente stesso solo in forma orale. Va però motivata da parte del ricercatore e va richiesto il parere di un Comitato Etico.

IV

CONSENSO INFORMATO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Il principio dell'obbligo da parte dello sperimentatore di richiedere ad un soggetto il consenso a partecipare ad uno studio clinico dopo aver fornito circostanziate informazioni sugli scopi e le modalità di esecuzione dello stesso e sui possibili rischi inerenti alla partecipazione, è stato introdotto nel 1949 dal Codice di Norimberga e discende dalla sentenza che il Tribunale Internazionale emise in quella città il 19 agosto 1947 al termine del processo contro i medici nazisti che avevano eseguito criminali esperimenti nei campi di sterminio su prigionieri di guerra e anche su donne e bambini (Barni M. - 1964).

Tale principio è stato accolto successivamente dalla 18^a World Medical Assembly tenutasi ad Helsinki nel giugno del 1964 nel documento universalmente noto come «Dichiarazione di Helsinki» e che costituisce il codice deontologico del ricercatore. Il documento venne successivamente riveduto nelle riunioni della World Medical Assembly di Tokyo (1975), Venezia (1983) e Hong Kong (1989) (World Medical Association - 1990).

Tuttavia, mentre il Codice di Norimberga lasciava ancora la richiesta del consenso nell'ambito del rapporto deontologico diretto tra paziente e medico, la Dichiarazione di Helsinki ha introdotto per la prima volta il principio della opportunità di una garanzia esterna aggiuntiva fornita da un comitato indipendente, cui spetta il compito di esaminare il protocollo dello studio e di fornire eventualmente commenti e suggerimenti allo sperimentatore.

La revisione di Hong Kong ha successivamente raccomandato che tale comitato operi in conformità alle leggi, ai regolamenti e alle tradizioni del Paese in cui si svolge lo studio.

Può essere opportuno commentare brevemente i motivi che hanno portato a considerare insufficiente l'espressione del consenso informato come parte del rapporto tradizionale tra medico e paziente.

Per secoli il medico ha curato i propri pazienti con i non molti mezzi a disposizione e si è sempre dato per scontato che egli fosse il migliore giudice dell'efficacia terapeutica di un nuovo medicamento. Tale valutazione si esplicava nell'atto terapeutico, coincideva con esso ed era sostanzialmente di tipo testimoniale, non essendo ancora applicati alla valutazione clinica dei farmaci i principi del medico sperimentale.

Il grande sviluppo della farmacologia, mettendo a disposizione del medico un crescente numero di farmaci attivi e selettivi, ha tuttavia reso evidente l'insufficienza del medico testimoniale per quanto autorevole, imponendo l'adozione di corrette vie sperimentali, da un lato sufficientemente sensibili, e capaci, dall'altro lato, di dare un fondamento obiettivo ai risultati.

Si è venuta così configurando una sorta di sdoppiamento del ruolo di medico che partecipa ad una ricerca, il quale non è più solo curante, ma anche sperimentatore con la conseguenza di potersi trovare in una posizione di conflitto di obblighi etici; quello di trattare il proprio paziente con i rimedi che ritenga a questi più appropriati, e quello di operare con correttezza metodologica e scientifica, allo scopo di contribuire al progresso delle conoscenze e di mettere a disposizione di tutti i pazienti rimedi sicuramente utili.

Vi è dunque l'esigenza di un'etica che sorregga un equilibrio tra i vari principi di volta in volta in gioco.

È ovvio che nessun medico dovrebbe accettare di partecipare ad una sperimentazione in cui venisse richiesto di somministrare un trattamento che egli ritenesse dannoso. È altrettanto ragionevole immaginare che un medico dovrebbe immediatamente sospendere uno studio se maturasse la convinzione che la continuazione dello stesso è contraria all'interesse dei propri pazienti.

Va tuttavia considerato che, in una ricerca controllata, randomizzata in doppia cecità, cioè eseguita secondo i crismi della corretta metodologia sperimentale, è solo alla fine dello studio che si può stabilire se uno dei trattamenti impiegati si sia dimostrato più efficace dell'altro. In proposito va rilevato che l'aspetto che più ha travagliato la riflessione giuridica è stato quello della liceità della sperimentazione clinica condotta in condizioni di cecità; questa modalità di sperimentazione sembra infatti incompatibile con la possibilità di fornire al paziente una informazione completa e quindi di acquisire un consenso informato.

La questione diventa ancora più difficile nel caso di confronto con placebo, che peraltro viene considerato di importanza cruciale per la valutazione dell'effetto farmacologico. Si ritiene che questa difficoltà possa essere superata spiegando al paziente le modalità dell'indagine e, quindi, rendendolo edotto del fatto che esiste la possibilità che egli venga trattato con un semplice placebo.

Può talora sorgere il sospetto che l'interesse scientifico del medico possa prevalere sull'obbligo deontologico di giovare in primo luogo al paziente, inducendolo a premere su questi per ottenere il consenso a partecipare ad uno studio anche qualora ciò non sia con sicurezza nell'interesse primario del soggetto.

Nel momento quindi in cui il rapporto tra medico e paziente assume anche finalità di interesse generale che trascendono i vantaggi del singolo è inevitabile avvertire l'esigenza di una garanzia esterna, pubblica, costituita da un terzo attore imparziale che, per così dire, si faccia espressione e garante del consenso della società e del comportamento del medico.

È evidente infatti che il consenso del paziente non è sufficiente a rendere «etico» uno studio; questo lo è o non lo è innanzitutto in base agli obiettivi che si prefigge, al razionale, al rapporto tra benefici ipotizzabili e rischi prevedibili, alla competenza ed oggettività dello sperimentatore. Il consenso a partecipare ad uno studio carente sotto il profilo etico non può modificare il giudizio sullo stesso.

Va comunque fermamente ribadito che l'informazione accurata e il consenso liberamente espresso restano condizioni essenziali della partecipazione di un soggetto ad uno studio clinico con farmaci.

In Italia, il Codice di Deontologia Medica, approvato dal Consiglio Nazionale della FNOMCeO il 15/7/1989, al Capo IX «Sperimentazione» afferma (art. 49): «La ricerca biomedica e la sperimentazione nell'uomo... sono subordinate al consenso dell'interessato che deve essere, se possibile, espresso per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa informazione sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti nonché sui rischi e disturbi potenziali e sul suo diritto di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione».

All'art. 52 si dice anche che «la sperimentazione deve essere programmata secondo adeguati protocolli, della cui validità ed esperibilità sono garanti apposite commissioni etico-scientifiche».

Come si vede, quindi, il Codice Deontologico Italiano contiene chiaramente espressi gli stessi principi della Dichiarazione di Helsinki e fornisce una precisa indicazione di come debba essere affrontata la sperimentazione sull'uomo sotto il profilo dell'osservanza degli obblighi etici.

Negli USA, la Protezione dei Soggetti, il Consenso Informato e gli Standards degli «Institutional Review Boards» per la Sperimentazione Clinica sono stati recepiti nel Code of Federal Regulations.

In Spagna, la Legge sul Farmaco (1982) ha introdotto l'obbligo del consenso scritto mentre in Francia la legge Huriet (*Loi n. 88-1138 du 20 Décembre 1988, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales*) richiede che ad ogni paziente e non paziente sia ottenuto il consenso a partecipare ad uno studio clinico previa ampia informazione sugli scopi, le modalità, i rischi e vantaggi dello stesso.

In altri Paesi invece sono prevalsi orientamenti diversi, almeno fino ad oggi.

In Gran Bretagna, ad esempio, si è preferito lasciare la materia regolamentata solo dalle norme del Codice Deontologico in quanto si è ritenuto che la legge dello Stato già tuteli il diritto del soggetto ad essere informato di qualunque procedura sperimentale, terapeutica, chirurgica o diagnostica il medico intenda applicare, dei relativi rischi, e ad esprimere il consenso a sottoporvisi.

In effetti, la recente giurisprudenza sembra accentuare tanto in campo penale quanto in campo civile il rilievo del consenso informato, la cui mancanza od insufficienza comporta responsabilità del medico a titolo di dolo (violenza privata, lesione personale, e persino, in caso di morte, omicidio

preterintenzionale) o di colpa (lesione colposa, omicidio colposo) e, in sede civile, l'obbligo del risarcimento dei danni materiali e morali.

In molti Paesi come la Gran Bretagna, la Scandinavia, la necessità della richiesta del consenso è stata chiaramente espressa in numerosi documenti che, sotto forma di linee guida o raccomandazioni, sono stati elaborati da vari organismi scientifici, professionali, industriali.

Particolare estensione viene data alla necessità e alle modalità di ottenimento del consenso informato nella recente Note for Guidance del Committee for Proprietary Medicinal Products (CMPM) della CEE del luglio 1990: «Good Clinical Practice For Trials on Medicinal Products in the European Community».

Questo documento è di particolare importanza in quanto la Direttiva 91/507/CEE del 19/7/1991 ha introdotto l'obbligo dell'esecuzione di tutti gli studi clinici secondo le norme di GCP e pertanto anche gli aspetti riguardanti la protezione del soggetto (e quindi anche il consenso) divengono vincolanti almeno per coloro che eseguono studi clinici con farmaci intesi ad ottenerne l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Con il Decreto Ministeriale 27 aprile 1992, pubblicato sul Supplemento ordinario alla G.U. n. 139 del 15/6/1992, il Ministero della sanità ha recepito la Direttiva 91/507/CEE. All'art. 1, comma 2, il Decreto specifica che le norme di buona pratica clinica cui rinvia la parte 4 dell'allegato alla Direttiva sono appunto quelle contenute nella Note for Guidance, la cui traduzione italiana è riportata nell'allegato 1 al Decreto.

I punti salienti che riguardano il consenso si possono così riassumere:

- in ogni studio dovranno applicarsi i principi relativi al consenso informato contenuti nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki (ad oggi, quindi, la revisione di Hong Kong del 1989);

- l'informazione dovrà essere fornita, ogniqualvolta ciò sia possibile, sia in forma scritta sia verbalmente.

Deve cioè esistere un testo (approvato dal Comitato Etico) dove debbono essere dettagliatamente riportati tutti i particolari dello studio (scopi, modalità di esecuzione, inconvenienti, possibili rischi, vantaggi attesi, terapie alternative, ecc.).

È compito dello sperimentatore illustrare al paziente il materiale informativo sullo studio onde assicurarsi che esso venga compreso.

È diritto del paziente richiedere copia del testo informativo per consultarsi con i familiari o con un sanitario di fiducia;

- al soggetto deve essere lasciato tempo sufficiente per decidere se partecipare allo studio, quando non esistano situazioni di urgenza;

- consentendo a partecipare allo studio, il soggetto acconsente che i dati possano essere visionati dalle Autorità e da persone appositamente autorizzate, con la garanzia del mantenimento della confidenzialità;

– il consenso deve essere documentato o dalla firma del soggetto o da quella di un testimone indipendente il quale così attesta che il soggetto ha ricevuto una corretta informazione ed ha liberamente fornito il proprio consenso a partecipare allo studio.

Resta comunque diritto del paziente ritirarsi in qualunque momento dallo studio, senza dovere fornire giustificazioni sui motivi e mantenendo il diritto a ricevere adeguati trattamenti per il proprio stato morboso.

Un aspetto particolare, che tuttavia può assumere notevole rilevanza etica e scientifica, è rappresentato dai casi di impossibilità a fornire un consenso legalmente valido.

Può trattarsi di minori (ed in tale evenienza il consenso dovrà essere dato dai legali rappresentanti, cioè dai genitori o dal tutore) o di persone permanentemente o temporaneamente incapaci di fornire un consenso legalmente valido: la prima evenienza è quella del soggetto con malattia mentale che impedisca la capacità di intendere e di volere, la seconda è quella del soggetto che sia in stato di shock o di perdita di coscienza. In questi casi, il testo prevede che il Comitato Etico, lo sperimentatore e il legale rappresentante del paziente surrogino la espressione di volontà da parte di quest'ultimo in condizioni in cui la sperimentazione terapeutica sia immediatamente necessaria e su ciò concordino i soggetti sopra indicati.

Gli obblighi dello sperimentatore nei riguardi del paziente non si esauriscono tuttavia nell'ottenimento del consenso; egli dovrà anche portare a conoscenza del soggetto dati e fatti di cui venga a conoscenza durante il corso dello studio, i quali potrebbero modificare la disponibilità del soggetto a continuare a partecipare (ad esempio: risultati di prove tossicologiche, eventi avversi importanti, effetti terapeutici dubbi ecc.).

Si tratta del concetto del «rinnovo del consenso» che trova un parallelo nella sorveglianza che il Comitato Etico deve esercitare sull'andamento dello studio per verificare che il giudizio di eticità e fattibilità dato all'inizio non subisca modificazioni durante lo svolgimento.

Tutti i codici deontologici sottolineano il fatto che tra sperimentatore e paziente non debbano sussistere rapporti di dipendenza (ad esempio: direttore o capo funzione ed impiegato) o gerarchici (ad esempio: docente e studente) tali da costituire un possibile elemento di coercizione psicologica.

Non si può negare tuttavia che un paziente sia in condizione di forte dipendenza psicologica dal medico che lo cura: da questi il paziente si attende la guarigione o comunque un sollievo alle proprie sofferenze.

Di fronte alla richiesta di partecipare ad uno studio è inevitabile che nel paziente possa nascere il timore di contrariare con un rifiuto colui che è responsabile della sua salute e che pertanto il paziente si senta in qualche modo obbligato ad accettare.

In effetti, indagini svolte su pazienti che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche avevano mostrato che il timore di dispiacere al curante,

o comunque la fiducia nelle proposte da questi provenienti, avevano costituito un fattore determinante nell'accettazione a partecipare in un numero molto elevato di casi, mentre la reale comprensione dello studio era scarsa o comunque aveva pesato assai poco sulla decisione.

Resta incontrovertibile quindi che nell'ottenimento di un valido consenso informato un corretto e trasparente rapporto tra paziente e medico-sperimentatore rimanga l'elemento basilare.

Lo sperimentatore non deve dimenticare, come anche le norme già citate dal GCP sottolineano, che l'integrità personale e il benessere dei soggetti in studio restano la sua responsabilità principale.

Occorre perciò rendersi conto che se è indispensabile trasmettere una esauriente informazione ad un paziente, è anche necessario contemperare il diritto di questi a conoscere cosa la partecipazione comporti in benefici e rischi potenziali con la quantità delle conoscenze disponibili (che è spesso scarsa nelle fasi iniziali di sviluppo del nuovo farmaco), con la reale possibilità di comprensione da parte del paziente di aspetti talora di ardua valutazione per chi non sia versato nel settore, infine con la opportunità di non creare nel soggetto inutili ansie.

L'informazione deve comprendere gli aspetti tecnici essenziali, pur senza entrare in ogni minuto dettaglio dello studio, tendendo ad evitare di creare sia aspettative eccessive, sia timori non commisurati ai rischi reali e valutazioni eccessivamente negative sul proprio stato di salute.

Negli Stati Uniti, dove è dominante la tendenza a dare un puntiglioso riferimento legale a tutte le potenziali situazioni di controversia, almeno in due casi le corti hanno stabilito che il medico debba informare il paziente nei termini che un «reasonable man» vorrebbe conoscere (Mazur D.J. - 1986; Cobbs v. Grant - 1972).

È ovviamente difficile dire se sia possibile definire delle caratteristiche universali di un «reasonable man» e l'ampiezza delle informazioni che questi vorrebbe ricevere. È assai più logico pensare che l'informazione vada adattata al singolo soggetto, tenendo conto di numerosi fattori di ordine culturale, sociale e personale. Il ricorso alla firma del paziente o a quella di un testimone e alla approvazione del materiale informativo da parte del Comitato Etico rappresentano appunto strumenti che dovrebbero dare pubblica garanzia che un giusto equilibrio tra i fattori sopra menzionati sia stato raggiunto.

Si conferma altresì la necessità che il medico il quale si orienti verso le attività di sperimentazione clinica riceva un'adeguata preparazione nel campo della bioetica, volta anch'essa a recuperare appunto i valori del rapporto personale che già la frammentazione specialistica tipica della medicina moderna inevitabilmente tende a trascurare a favore di quelli più strettamente tecnici e che potrebbero venire ulteriormente compromessi dalle procedure di richiesta di un consenso.

V

I FARMACI ORFANI

Un problema che ha notevoli implicazioni etiche è quello delle cosiddette malattie «orfane». Si tratta di malattie note che colpiscono un numero limitato di persone oppure di grandi endemie che colpiscono milioni di persone che non sono in grado per la loro povertà di acquistare farmaci.

Nel primo caso nessuna azienda farmaceutica si impegna a studiare, a sviluppare, a produrre ed a distribuire un farmaco per quella malattia perché avrebbe un mercato molto limitato. Nel secondo caso l'impegno per la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci per le grandi endemie, soprattutto nei tropici, è limitato dal fatto che i potenziali numerosissimi utilizzatori non sono dei potenziali acquirenti.

Questa situazione che si è evidenziata alla fine degli anni '70 ha determinato una presa di coscienza da parte di Governi ed Organizzazioni internazionali per il suo aspetto sociale ed etico.

Secondo la Food and Drug Administration degli Stati Uniti «sono farmaci orfani quei prodotti che malgrado la loro potenziale utilità rimangono insufficientemente studiati e/o non sono disponibili per i pazienti per il loro limitato interesse commerciale».

Come si è detto i farmaci orfani si possono suddividere in due grandi categorie:

- 1) farmaci per malattie rare;
- 2) farmaci per malattie tipiche del terzo mondo.

Di fronte a questa situazione che ha soprattutto una base economica, non essendo possibile indurre l'industria farmaceutica a produrre in perdita farmaci e tanto meno obbligarla a fare ricerche — oggi estremamente complesse e costose — per farmaci che non potranno mai ammortizzare gli investimenti, alcune nazioni hanno sviluppato un piano di incentivi finanziari per le industrie farmaceutiche che si impegnino nella loro realizzazione. Questo piano negli Stati Uniti ha avuto un notevole successo ed ha permesso di mettere sul mercato un certo numero di farmaci per il trattamento delle malattie rare. Questo ha rappresentato un notevole progresso ed anche un forte incentivo alla ricerca dovuto ad una presa di coscienza del problema non solo a livello scientifico ed economico, ma soprattutto etico.

Più delicata la situazione delle malattie del terzo mondo.

Trascurata la ricerca farmaceutica per molti decenni in questo campo, la situazione si è presentata drammatica dopo il fallimento degli anni '70 della campagna per l'eradicazione della malaria.

Si trattava in questo caso di una questione etica di primo piano perché l'esistenza di malattie debilitanti e subdole quando non mortali come la malaria, la schistosomiasi, la leishmaniasi, le tripanosomiasi, le filariosi, la lebbra e tante altre minaccia metà della popolazione mondiale e ne impedisce lo sviluppo. Questa situazione non può essere fronteggiata solamente da iniziative di singoli Stati, ma solo attraverso la solidarietà internazionale ed inserita anche in quell'insieme di iniziative multilaterali o bilaterali che conosciamo come cooperazione allo sviluppo.

In questo contesto si deve essere grati all'iniziativa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS, di avere in collaborazione con la Banca Mondiale e l'Agenzia delle Nazioni Unite per lo Sviluppo, UNDP, stabilito l'organizzazione di un programma internazionale per l'incentivazione finanziaria, ma anche la promozione della ricerca sulle malattie tropicali e i farmaci per combatterle. Da alcuni anni si è ripreso a lavorare in questa direzione e malgrado le difficoltà enormi che si frappongono ad una soluzione si sono effettuati alcuni importanti progressi sia nel campo della chemioprolifasi che delle vaccinazioni.

Si può dire che con la presa di coscienza dell'esistenza del problema e sulla base di un'etica che deve sopravanzare la logica solamente economica, ci si avvia a produrre ed «adottare» i farmaci «orfani».

VI

NUOVE INDICAZIONI DI FARMACI REGISTRATI

In linea di principio è corretto che il medico usi un farmaco solo nelle indicazioni per le quali è stato registrato. Esistono, tuttavia, numerosi esempi di farmaci che hanno successivamente rivelato, a seguito di ulteriori indagini cliniche o di osservazioni casuali, proprietà terapeutiche diverse. Per limitarsi al campo cardiovascolare, alcuni calcio-antagonisti sono stati registrati come coronarodilatatori, mentre in seguito ne è emersa l'efficacia nell'ipertensione, che attualmente ne costituisce la principale indicazione; i beta-bloccanti, sviluppati come antianginosi, hanno poi trovato largo impiego nell'ipertensione arteriosa; gli ACE-inibitori, per lo scompenso cardiaco congestizio.

Occorre porsi, a questo punto, la domanda se l'esplorazione di una nuova indicazione suggerita da esperimenti casuali, possa essere lasciata all'autonomia del medico ricercatore, ovviamente nel rispetto delle norme etiche della sperimentazione clinica, oppure debba essere subordinata all'approvazione dei protocolli da parte di Enti preposti al suo controllo e quindi, implicitamente, al consenso del paziente. Pur tenendo conto del fatto che le nuove idee nascono da nuove sperimentazioni, che pertanto dovrebbero essere lasciate quanto più libere possibili, la seconda alternativa è quella preferibile, a meno che non esistano ragionevoli elementi di certezza riguardo al beneficio terapeutico che ne può derivare per il paziente. È invece ovvio che le ricerche cliniche necessarie per l'ottenimento di una nuova indicazione dovranno essere sempre sottoposte all'approvazione degli appositi Enti o Comitati.

Del tutto diverso è il caso di una nuova indicazione che, pur non essendo stata ancora approvata, sia suffragata da dati di letteratura convincenti, anche se preliminari. In linea di principio, si ritiene che non solo non si possa proibire al medico di impiegare, sotto la sua responsabilità, un farmaco per indicazioni non approvate di questo tipo, ma che in qualche circostanza questo impiego possa addirittura diventare doveroso. Ad esempio, i medici non hanno certamente atteso la registrazione degli ACE-inibitori nello scompenso cardiaco congestizio per impiegarli, seppure cautamente, in questa patologia; né tanto meno si possono sentire obbligati a non usare nello scompenso farmaci da tempo impiegati in medicina, come i nitrati per l'angina e l'idralazina per l'ipertensione, solo perché le case produttrici non

si assumono l'onere di chiedere la registrazione di questa nuova indicazione suffragata da risultati incontrovertibili sul piano scientifico e formalmente ineccepibili. Infine, dovrebbe forse essere considerata non etica per un medico inglese dato che le autorità britanniche hanno registrato questi composti solo per l'ipertensione resistente agli altri farmaci, mentre sarebbe etica per i medici dei Paesi dove è stata approvata? In queste circostanze le considerazioni etiche, oltre che scientifiche, hanno evidentemente un peso prevalente su quelle di ordine burocratico ed economico.

Questa regola vale anche in un'altra circostanza, rappresentata dai farmaci che hanno ricevuto il crisma di un'indicazione dalle autorità registrative, ma che successivamente hanno rivelato limitazioni e controindicazioni che talora trovano un riscontro più tempestivo nella cultura del medico che nei provvedimenti amministrativi tendenti a limitare o addirittura proibirne l'impiego.

In conclusione, sebbene un farmaco non possa essere prescritto liberamente prima di aver completato il rigoroso iter registrativo che ne valuta l'efficacia e sicurezza sotto molteplici aspetti, esistono circostanze nelle quali il suo cauto impiego per indicazioni diverse da quelle approvate può essere lecito o, al limite, doveroso, anche se sarà opportuno sottoporre il problema al Comitato Etico istituzionale.

VII FARMACOVIGILANZA

(Fase IV)

Gli studi clinici che conducono all'impiego terapeutico di un nuovo farmaco si svolgono nell'arco di parecchi anni secondo le fasi successive, già descritte.

Il numero dei pazienti che vengono coinvolti negli studi clinici può sembrare elevato in senso assoluto (tra 1500 e 2000, secondo recenti stime), ma è senz'altro limitato se raffrontato a quello dei pazienti che saranno successivamente esposti al farmaco quando questo entrerà nell'uso terapeutico.

Inoltre, gli studi hanno luogo quasi esclusivamente in reparti di degenza o presso ambulatori specialistici, e rispondenti ad un rigoroso disegno sperimentale; pur essendo i soli strumenti idonei a fornire una risposta attendibile all'ipotesi formulata, essi tuttavia soffrono proprio per questo di un notevole grado di «artificiosità» che non consente di estendere i risultati a pazienti che differiscano da quelli studiati per la presenza di numerosi altri fattori di variabilità e per l'assenza di altri presenti invece nel campione studiato.

L'adozione progressiva delle norme di Buona Pratica Clinica (GCP) accentuerà queste differenze in quanto il maggior rigore di impostazione, monitoraggio e valutazione degli studi clinici contribuirà a rendere ancor più selezionata la casistica: ciò andrà senz'altro a vantaggio della qualità dei dati e della loro attendibilità, ma ne ridurrà ulteriormente il significato terapeutico personale.

Dopo l'immissione in terapia in tempi brevi, il farmaco sarà invece impiegato in un numero molto più elevato ai pazienti non omogenei per età, patologie concomitanti, abitudini di vita e dietetiche, evolutività della patologia di base, trattamenti associati con farmaci precedentemente esclusi nei pazienti oggetto degli studi pre-registrazione. Anche i dosaggi subiranno variazioni assai più frequenti ed ampie, sia nello stesso paziente, che tra pazienti, di quelle riscontrabili nella sperimentazione ove, nella maggioranza dei casi, si ricorre a dosaggi fissi.

Sarà perciò opportuno ancor più di oggi ricorrere durante le fasi preregistrative avanzate (fase IIIb) e nella registrazione a quelli che sono stati definiti «periapproval epidemiologic studies» (Faich G.A. - 1991), specie nei casi in

cui si preveda che, per il tipo di patologia verso cui si indirizza, il nuovo farmaco sarà rapidamente utilizzato da numeri elevati di pazienti (ad esempio: un antibatterico, un anti-ipertensivo) e se sussistono elementi derivanti dalla sperimentazione pre-clinica e clinica che suggeriscano potenziali problemi.

Questi studi dovranno essere eseguiti su casistiche numerose ma avere struttura semplice per consentire un reclutamento rapido e la soddisfacente rilevazione dei dati richiesti.

È opportuno anche ricordare che sistemi di raccolta e comunicazione degli eventi avversi cambiano notevolmente durante lo sviluppo clinico e poi nella fase di impiego terapeutico.

Nelle fasi iniziali della ricerca clinica si preferisce ricorrere a sistemi atti a mettere in evidenza qualunque effetto indesiderato, ricorrendo anche a questionari orientati che tengono conto delle proprietà farmacologiche della sostanza e quindi dei possibili effetti indesiderati attesi. Questi sistemi, come è noto, danno invariabilmente origine ad una sovrastima degli effetti ed è pertanto opportuno che sia presente un gruppo di controllo per potere eseguire un esame più corretto degli effetti realmente attribuibili al farmaco.

Nelle fasi successive dello sviluppo clinico si preferisce ricorrere alla registrazione accurata di tutti gli effetti avversi che si verificano durante uno studio, sollecitando il paziente a dichiararli senza tuttavia suggerirne il tipo, allo scopo di evitare ancora una volta di sovrastimarne il numero.

Come precisa la Note for Guidance CEE sulle norme di Buona Pratica Clinica qualora sia presumibile un rapporto di causa ed effetto con la somministrazione del farmaco, si deve parlare di «Reazione Avversa da Farmaco, Adverse Drug Reaction, poi OADR». È comunque possibile in queste fasi, raccogliere tutti gli eventi avversi che si verificano e determinarne con precisione la frequenza, essendo noto il numero dei soggetti esposti al farmaco, e valutare il grado di imputabilità alla somministrazione del farmaco.

Dopo la commercializzazione, la procedura di comunicazione degli eventi avversi all'Autorità Sanitaria è soggetta alle normative che regolano tale settore; in Italia, la legge 29.12.1987 n. 531, il DPR del 25.1.1991 n. 93 ed il DM 20.4.1991.

È noto che il numero degli eventi indesiderati che vengono comunicati dopo la commercializzazione è solo una piccola percentuale di quelli che si verificano e che il paziente dichiara al proprio medico o che questi osserva. Su questo aspetto si tornerà più avanti; qui è opportuno trarre da quanto detto sopra le seguenti conclusioni;

a) gli studi clinici eseguiti prima dell'impiego terapeutico del farmaco e ad esso finalizzati forniscono una stima abbastanza attendibile degli eventi avversi a maggiore frequenza, il cui tipo è generalmente prevedibile sulla base delle caratteristiche farmacodinamiche della sostanza e per analogia con altri prodotti della stessa classe o categoria terapeutica. Tali effetti (di tipo A,

o «Augmented») non sono altro che effetti farmacologici di intensità eccessivi, specie in relazione al dosaggio, che hanno luogo in alcuni soggetti. Essi sono comunque correlati alla dose e si presentano con frequenza proporzionata alle dosi.

b) Avviene invece raramente che gli studi pre-marketing consentano di cogliere i cosiddetti effetti di tipo B («Bizarre»), cioè quegli effetti indesiderati che non sono legati alla attività farmaco-dinamica specifica del prodotto, bensì sono da riferire a reazioni di tipo idiosincrasico.

Tali effetti hanno generalmente frequenza molto bassa (da 1/50.000 casi ad 1 per milione ed oltre) e possono avere esiti gravi. Essi richiedono solitamente periodi di somministrazione prolungati e terreni reattivi particolari quali si possono incontrare trattando casistiche molto ampie.

c) È quindi difficile che eventi di tipo B vengano rilevati nelle casistiche limitate, selezionate e strettamente monitorate negli studi pre-marketing. È solo dopo la esposizione al farmaco di popolazioni molto numerose ed eterogenee che questi eventi hanno probabilità di presentarsi. Occorre perciò che il farmaco venga a trovarsi in una situazione di uso «naturale», aggettivo che concettualmente si contrappone ad «artificiale», usato appunto per definire la condizione tipica degli studi «pre-marketing».

Solo da studi prolungati ed in condizioni «naturali» potrà quindi derivare la definizione precisa del rapporto tra benefici e rischi connessi all'impiego del farmaco.

È quindi opportuno prendere in considerazione due aspetti di questo tipo di ricerca:

- 1) *l'approccio metodologico*
- 2) *le implicazioni etiche.*

1. Approccio metodologico

Si usa generalmente definire «farmacovigilanza» l'attività di sorveglianza sul farmaco eseguita prima e dopo la commercializzazione. Come già detto, durante lo sviluppo clinico è agevole avere una raccolta completa di tutti gli eventi avversi e stabilirne la prevalenza: questi elementi costituiscono parte integrante della documentazione che viene sottoposta all'Autorità sanitaria e ad essi deve anche applicarsi la valutazione dell'esperto prevista dalle vigenti normative.

Per questo motivo, anche in considerazione della maggiore ampiezza della casistica coinvolta, il termine farmacovigilanza ha finito per essere considerato sinonimo di «post-marketing».

Non è questo il luogo per approfondire aspetti tecnici delle metodologie relative a questo tipo di studi; basterà ricordare che, schematicamente, si possono distinguere studi epidemiologici *ad hoc* organizzati al fine

di raccogliere informazioni sulla connessione tra uso di un farmaco ed insorgenza di effetti indesiderati, e la raccolta di segnalazioni provenienti da sanitari o pazienti relativamente ad eventi noti o ancora mai descritti e di cui si sospetta un nesso di casualità con l'impiego di un farmaco.

Queste due metodologie possono ovviamente combinarsi qualora una segnalazione induca a sospettare un evento importante e giustifichi perciò una indagine *ad hoc*.

Gli studi epidemiologici *ad hoc* di tipo attivo possono attuarsi sia in senso anterogrado che retrogrado: si può cioè decidere di procedere alla raccolta sistematica di dati partendo dalla esposizione dei pazienti al farmaco e verificando l'incidenza degli eventi avversi. Tali studi consentono la raccolta di «coorti» di pazienti che possono venire seguite anche per lunghi periodi di tempo e di costruire gruppi paralleli di controllo.

Nel caso di studi di tipo retrogrado, si parte invece dal verificarsi dell'evento avverso e si risale alla storia della esposizione dei soggetti al farmaco o ai farmaci sospettati.

L'approccio attivo di tipo anterogrado è senz'altro il più utile ed efficiente per confermare ed affinare le stime del tipo e della frequenza degli eventi avversi fatte durante lo sviluppo clinico, in specie se attuato, come prima menzionato, mediante «periapproval epidemiologic studies». Si tratta cioè di studi da eseguire nel periodo che intercorre tra la presentazione della documentazione registrativa e la commercializzazione; durante tale intervallo, che può anche essere di due-tre anni, si possono utilmente raccogliere cospicue casistiche meno selezionate prima che abbia luogo una massiva e assai meno controllabile esposizione di grandi numeri di pazienti.

Altri aspetti che si possono meglio definire in questo periodo sono i seguenti:

- il rapporto tra comparsa di determinati effetti e le dosi impiegate;
- la tollerabilità in categorie particolari di pazienti;
- interazione farmacodinamiche precedentemente non sospettate o rilevate.

L'approccio attivo, strutturato, è tuttavia difficilmente applicabile alla ricerca di effetti indesiderati gravi, rari (tipo B) per i seguenti motivi:

- occorrerebbe conoscere a priori quale effetto si va a cercare; in mancanza di questa informazione è possibile che un effetto, se pure grave, non venga messo in relazione al farmaco;

- occorrerebbe conoscere a priori la frequenza attesa dell'evento per dimensionare in modo appropriato la casistica; questa, nel caso di eventi rari, potrebbe comunque essere così vasta da rendere problematica una indagine strutturata: ad esempio, per avere una probabilità del 95% di cogliere almeno un evento grave che si verifichi con frequenza di un caso su 50.000 trattati, occorrerebbe indagare 150.000 soggetti;

– potrebbero sussistere obiezioni di ordine etico qualora si sospetti che un farmaco causi un effetto indesiderato grave, seppure raro, ad esporre grandi numeri di soggetti ad una ricerca non terapeutica la quale potrebbe anche evidenziare una frequenza dell'evento superiore a quella originariamente attesa. In questo caso è semmai preferibile ricorrere a metodologie di tipo «retrogrado», come ad esempio studi caso-controllo.

Dove non è possibile eseguire studi epidemiologici *ad hoc* (coorte o caso-controllo) si ricorre alle segnalazioni spontanee. Anche questo approccio, tuttavia, presenta a sua volta diversi aspetti problematici.

Come già detto precedentemente, il numero degli eventi avversi che vengono segnalati alle autorità direttamente o attraverso l'industria farmaceutica è molto inferiore a quello degli eventi che in realtà si verificano: le percentuali, inoltre, variano da Paese a Paese. Ciò viene ascritto a diversi motivi: spesso l'evento è già riportato sul foglietto illustrativo e pertanto il medico ritiene superfluo inviare un'altra segnalazione, specie se l'intensità dell'evento non è marcata.

Talora si tratta di incertezza sul reale rapporto di causa ed effetto o di riluttanza ad adempiere a quella che viene ritenuta una semplice formalità burocratica. In altri casi, semplicemente, l'evento non viene riconosciuto o sospettato come correlato al trattamento, ma considerato come sintomo della malattia di base o come affezione indipendente e concomitante.

Nelle indagini epidemiologiche il numero di soggetti esposti al farmaco, necessario per calcolare la frequenza dell'evento, può essere stimato non solo indirettamente attraverso una valutazione delle confezioni vendute, tenendo conto della posologia media giornaliera, ma anche risalendo ai singoli assuntori della sostanza in esame.

Fatte queste riserve, va comunque riconosciuto che le reazioni avverse gravi inattese e rare che hanno condotto al ritiro di farmaci dal commercio o a restrizioni del loro uso sono state messe generalmente in evidenza da segnalazioni spontanee o da osservazioni di singoli ricercatori: indagini «ad hoc», ad esempio di tipo caso-controllo, sono venute successivamente a dare consistenza al nesso di causalità. Si possono ricordare, tra i numerosi esempi, la sindrome oculo-muco-cutanea da practololo, il carcinoma vaginale in giovani donne le cui madri erano state trattate in gravidanza con dietilstilbestrolo per aborto abituale, ed anche il caso della talidomide.

Si può perciò concludere che la farmacovigilanza, attuata sotto forma di raccolta strutturata e sistematica di ampie casistiche eterogenee (studi di coorte prospettivi) è opportuna per confermare o definire con maggiore decisione il quadro di tollerabilità di un farmaco, identificando i principali eventi avversi ad esso attribuibili e la loro incidenza.

Nella forma di segnalazione spontanea, la farmacovigilanza è invece almeno per ora insostituibile per riconoscere gli effetti indesiderati non precedentemente segnalati o come meccanismo di allarme per richiamare

l'attenzione su eventi rari e gravi possibilmente collegati all'uso di un farmaco; l'accertamento di un nesso di causalità potrà richiedere una ricerca formale tipo studio di coorte o caso-controllo.

La limitata utilità degli studi di sorveglianza post-marketing ai fini della valutazione della sicurezza di impiego di un farmaco è, stata d'altronde suggerita da alcune indagini. Già nel 1984 Rossi e Knapp, dopo avere analizzato numerosi studi di farmacovigilanza post-marketing eseguiti su casistiche di grandi dimensioni, concludevano che essi avevano contribuito ben poco ad arricchire le conoscenze acquisite tramite le segnalazioni spontanee.

A conclusioni analoghe è pervenuta una recente indagine eseguita in Gran Bretagna dalla Medicines Control Agency e dal Committee on Safety of Medicines (Waller P.C., Wood S.M., Langman M.J.S., Breckenridge A.M., Rawlins M.D. - 1992).

L'indagine è stata eseguita su 31 studi nei quali l'obiettivo era stato raccogliere casistiche varianti da 5.000 a 10.000 pazienti per studio. Tuttavia, solo in 5 studi venne raggiunto l'arruolamento di almeno il 75% del campione previsto: ben 11 studi furono interrotti per difficoltà di reclutamento.

Dall'esame dei dati disponibili si è concluso che le reazioni avverse da farmaco individuate erano praticamente le stesse che erano state segnalate mediante il sistema di segnalazione spontanea.

I responsabili dell'indagine hanno sottolineato alcuni elementi di critica a questi studi:

- difetti di metodologia;
- selezione imperfetta;
- lentezza di arruolamento che può tradursi in ritardi di riconoscimento di eventi importanti;
- difficoltà di rapporti tra aziende e autorità.

È verosimile che questo tipo di critiche sia generalizzabile in maggiore o in minore grado agli studi eseguiti in tutti i Paesi; considerando il costo elevato che la loro organizzazione e la esecuzione comportano, non si può che ribadire la necessità che questo settore riceva adeguato sviluppo sotto il profilo formativo degli adetti e dei medici in generale e sotto il profilo della messa a punto di idonee metodologie, onde consentire il raggiungimento di un soddisfacente rapporto benefici/costi. Si possono ad esempio ricordare i sistemi di «linked data bases» automatizzati (Michels K.B., Faich G.A. - 1991 Faich G.A., Stadel B.C. - 1989) e, specie per i già ricordati «periap-proval epidemiologic studies» l'approccio alla formazione delle «coorti immagazzinate» («stored cohorts») (Faich G.A. - 1991).

Per quanto invece riguarda la corretta definizione del rapporto benefici/rischi, la farmacovigilanza può costituire come già detto un fondamentale

strumento di segnalazione e d'allarme anche se soltanto l'approccio epidemiologico è in grado di stabilire con precisione tale rapporto, ponendo in luce la connessione tra eventi indesiderati e parametri quali l'utilizzazione del farmaco, gruppi e sottogruppi di pazienti a rischio, popolazioni totali esposte.

Viene pertanto spontaneo domandarsi se la segnalazione di effetti indesiderati già noti e descritti nel foglietto illustrativo abbia reale utilità e se non sia preferibile istruire la classe medica a segnalare effetti non descritti, non necessariamente gravi, probabilmente connessi all'uso del farmaco.

Ciò evidentemente implica l'istruzione adeguata ed un continuo aggiornamento del medico sulle problematiche farmacologico-cliniche e di farmaco-epidemiologia, tenendo comunque presente che eventi rari la cui connessione con il farmaco non appaia immediatamente evidente difficilmente verranno a questo attribuiti anche in via putativa.

2. Implicazioni etiche

2.1 Implicazioni etiche insite nel riconoscimento e nella comunicazione degli eventi avversi

Il rilievo di un evento avverso grave e non noto correlato con buona probabilità al farmaco pone il medico di fronte al problema etico di informare rapidamente le autorità e la classe medica per evitare che gli altri pazienti possano incorrere nello stesso effetto, sia che questo sia legato a condizioni peculiari a determinati tipi di pazienti, sia che esso si applichi alla generalità dei pazienti.

Le autorità, dal canto loro, hanno l'obbligo etico e sociale, di fronte a segnalazioni che modifichino sostanzialmente il giudizio di sicurezza di impiego di un farmaco, di pervenire rapidamente a conclusioni scientificamente valide e a decisioni coerenti.

Da ciò e da quanto detto al capo 1., discende l'importanza che, nel settore della farmacovigilanza, le iniziative nazionali siano associate ad una concentrazione di risorse su sistemi sopra-nazionali articolati e ben coordinati di segnalazione e raccolta degli eventi avversi da farmaci, con la costituzione di banche dati di grandi dimensioni cui fare affluire rapidamente le segnalazioni ed in grado di produrre altrettanto rapidamente elaborazioni attendibili e indicazioni sicure sulle azioni da intraprendere.

Ciò dovrebbe evitare che lentezze insite in sistemi separati e non integrati possano provocare ritardi e quindi il protrarsi dell'esposizione al rischio di molti soggetti.

2.2 Implicazioni etiche connesse con la tipologia degli studi

Come è noto, la Direttiva 91/507/CEE, recepita dal Ministero della Sanità con il Decreto del 27 aprile 1992, dispone che le norme di Buona Pratica Clinica, il cui testo è allegato al decreto, si applicano a tutti gli studi clinici dalla fase I alla fase IV.

Tutta la materia è in rapida evoluzione ed oggetto di discussione ed interpretazione; ad esempio, è lecito sostenere che il decreto si applica solo agli studi il cui rapporto finale sarà presentato alle autorità sanitarie a scopo di registrazione. È opportuno rimarcare che, da un punto di vista morale, le garanzie da fornire sull'eticità dello studio sarebbero comunque le stesse, se non maggiori.

Il documento CEE, inoltre, parla solo genericamente di fase IV, ma non menziona la farmacovigilanza. È noto che nella fase IV, cioè la fase degli studi che segue la commercializzazione, oltre a studi di farmacovigilanza si eseguono anche numerosi studi di attività nelle indicazioni approvate ed in confronto con altri farmaci già in commercio.

Il testo della GCP contiene due tipi di norme: un gruppo, che si potrebbe definire «amministrativo», riguarda gli obblighi di sponsor, monitor e sperimentazione affinché siano garantite la qualità dei dati clinici nonché la loro integrità e trasparenza ai fini della verifica privata (sponsor) e pubblica (autorità).

L'altro gruppo contiene invece norme di tipo etico, indirizzate a garantire la protezione dei soggetti che partecipano agli studi clinici attraverso l'espressione del consenso informato (scritto o verbale testimoniato) e la verifica del protocollo da parte di un Comitato Etico.

È sostenibile e giustificata l'applicazione di tali norme a tutti gli studi di fase IV?

Nel caso degli studi comparativi di efficacia, la risposta può certamente essere affermativa: è opportuna la verifica del protocollo da parte di un comitato indipendente allo scopo di assicurare che effettivamente ai pazienti sia data uguale opportunità di beneficiare dei migliori trattamenti e non siano sottratte cure indispensabili. Così pure, dovrà essere richiesta una qualche forma di consenso almeno al fatto che i dati personali vengano utilizzati a scopo scientifico e il paziente dovrà essere informato che si tratta di uno studio avente la finalità di accertare quale di due o più trattamenti possa essere il più vantaggioso, ma dai quali il soggetto trarrà comunque beneficio, ferma rimanendo la riservatezza dei dati anagrafici e clinici individuali.

Nel caso di studi strutturati di farmacovigilanza, tuttavia, si sostiene che non trattandosi di un vero e proprio esperimento, ma solo della raccolta di osservazioni su pazienti che ricevono il trattamento in causa per normale prescrizione medica e che comunque lo riceverebbero anche al di fuori di una indagine di farmacovigilanza, le norme di GCP non si applichino.

L'argomento merita di essere affrontato in maniera più articolata.

Per quanto riguarda il gruppo di norme più sopra definite di tipo «amministrativo», è opportuno che il promotore dello studio vi si attenga se ritiene di dovere poi utilizzare i dati per una presentazione ad autorità sanitarie allo scopo di aggiungere evidenza di sicurezza d'impiego del farmaco.

Viene invece spontaneo chiedersi se sia logico richiedere una approvazione ad un Comitato Etico trattandosi di una attività che non differisce dalla normale prassi terapeutica che il medico attuerebbe comunque in quei pazienti.

Analogamente, per quanto concerne il consenso informato, appare inopportuno ricorrere a forme di consenso scritto o testimoniato, all'uso di complessi testi scritti di informazione da illustrare al paziente, mentre sembra preferibile limitarsi alla normale informazione che il medico fornirebbe comunque al proprio paziente nell'ambito del normale rapporto professionale. Anche in questo caso si può consigliare che il paziente venga informato che i dati saranno utilizzati per scopi di conoscenza scientifica restando comunque garantita la confidenzialità degli stessi.

A parte ogni considerazione di tempo e di opportunità, si deve tenere presente che essendo la farmacovigilanza, come è stato detto all'inizio, una più estesa verifica del farmaco nel suo ambiente «naturale», reintrodurre condizioni tipiche della artificiosità degli esperimenti clinici sarebbe in palese contraddizione con gli scopi di questo tipo di indagini.

Una informazione che si diffondesse minuziosamente sugli aspetti «sperimentali» del farmaco e dello studio, sulle alternative terapeutiche (che evidentemente il medico aveva escluso in quel paziente), sulla affezione, sui più o meno numerosi effetti indesiderati, finirebbe per allarmare eccessivamente e senza ragione il paziente, il che è eticamente da condannare.

Inoltre, molti pazienti, intimoriti dalla procedura, potrebbero rifiutare di aderire alla richiesta del medico, dando così luogo ad una selezione della casistica che potrebbe alterare il risultato dello studio, ad esempio attraverso l'introduzione prevalente dei soggetti che maggiormente confidano nella efficacia della terapia e che hanno più elevati livelli di fiducia nel medico e possono perciò essere meno inclini a denunciare effetti avversi attribuibili alla terapia prescritta.

Va quindi ribadito che, proprio per motivi etici, essendo la farmacovigilanza una disciplina che si applica essenzialmente al settore della medicina sul territorio dove è fondamentale il mantenimento di un soddisfacente rapporto medico-paziente, è inopportuno esigere la introduzione di condizioni che possono alterare o incrinare tale rapporto. Può essere invece opportuno acquisire la collaborazione di altri sanitari, quali i farmacisti ospedalieri ed i medici del territorio, nell'acquisire dati utili alle ricerche di farmacovigilanza. È inoltre essenziale l'educazione e l'informazione del medico di base per ottenere piena ed efficace collaborazione negli studi di farmaco-vigilanza.

VIII

TRASFERIMENTO DELL'INFORMAZIONE SUL FARMACO AL MEDICO, AL PAZIENTE, AL PUBBLICO

Il trasferimento e il recepimento dell'informazione sulle nuove terapie è un problema eticamente rilevante.

Tra i protagonisti di questa complessa attività si evidenziano i ricercatori, l'industria farmaceutica, i medici curanti, i farmacisti, i pazienti, i giornali scientifici, le autorità sanitarie, le università, gli ordini professionali e gli altri enti responsabili dell'aggiornamento del medico e degli altri operatori sanitari, i convegni scientifici ed i mezzi di comunicazione di massa.

I *ricercatori* devono riferire i risultati delle loro ricerche in maniera corretta, secondo la metodologia accettata dalla comunità scientifica internazionale, senza enfasi sugli eventuali aspetti positivi del nuovo farmaco. Deve essere tracciato un profilo dei benefici ottenuti in relazione agli eventi avversi mettendo in luce le eventuali differenze nei confronti del trattamento di controllo. Deve essere espresso un giudizio sull'applicabilità pratica dei risultati.

L'*industria farmaceutica* deve essere obiettiva nel diffondere i risultati di studi eseguiti sui propri farmaci, mettendoli nella giusta prospettiva in relazione ad altri dati pubblicati. Ogni affermazione contenuta negli stampati aziendali e nel colloquio degli informatori scientifici deve essere supportata da dati ottenuti con metodologia corretta e pubblicati da giornali indipendenti. La eventuale natura promozionale dell'informazione in tutte le sue forme deve essere sempre chiaramente manifestata.

I *medici curanti* hanno il dovere di tenersi aggiornati sul progresso terapeutico, oltre che ovviamente sul progresso dottrinale e diagnostico, così da poter onorare in tutta coscienza il patto stretto con i pazienti impiegando il trattamento, la durata della cura più opportuni. Essi devono essere preparati a interpretare in maniera critica l'informazione proveniente dall'industria farmaceutica.

I *sanitari* (medici e farmacisti) devono informare i pazienti sui trattamenti che prescrivono tenendo conto del livello culturale dei singoli individui e nel loro migliore interesse; per esempio, i benefici sperati non debbono essere enfatizzati né i rischi sottaciuti, ma possono essere omessi particolari tecnici la cui errata comprensione potrebbe ingenerare ansie ingiustificate.

I pazienti debbono seguire fedelmente le prescrizioni.

Le *università* e gli *ordini professionali* devono assicurare un sistematico aggiornamento del medico pratico e delle altre professioni sanitarie.

Si auspica che diventi obbligatorio per le professioni sanitarie un aggiornamento continuo sul farmaco.

Va segnalato come sia dovere etico per le autorità sanitarie diffondere tempestive, ragionate ed obiettive comunicazioni sui farmaci in uso, quando se ne ravvisi la necessità.

Gli editori di *giornali scientifici* devono istituire per ogni pubblicazione un comitato arbitrale di esperti che in maniera autonoma si esprima sulla validità del lavoro sottoposto per la pubblicazione sia dal punto di vista dell'impostazione etica e scientifica sia considerando la rilevanza dei risultati per il progresso terapeutico. Per evitare possibili condizionamenti, gli editori dovranno trovare fonti di finanziamento che non ne compromettano l'integrità e l'aderenza alle regole di una corretta comunicazione, e tenere distinti pubblicità e testi scientifici.

I mezzi di *comunicazione di massa* dovrebbero astenersi dal diffondere notizie relative a possibilità terapeutiche non documentate scientificamente.

Anche in caso di informazioni confermate, l'opportunità della pubblicazione va attentamente valutata in considerazione dell'impatto che notizie sulla cura della loro condizione morbosa possono avere su pazienti emotivamente fragili, con conseguenze anche drammatiche sia sul loro stato di salute sia sul rapporto con il medico curante.

BIBLIOGRAFIA

- Annual report of the American association of poison control centers, 1989.* Washington: American association of poison control centers, 1989.
- BARBER B., *The ethics of experimentation*, Scientific American 1976; 234: 25-31.
- BARNI M., *La sperimentazione sull'uomo nei suoi aspetti medico-legali*. Riv. ENPAS 1964; 1.
- BEAUCHAMP T.L., WALTERS L.R. E.D.S., *Contemporary issues in bioethics*. Part V: *Biomedical Research*. Belmont; Wadsworth, 1982: 503-611.
- BERNSTEIN S.L., *Animal rights activists disort issues*. Jama 1989; 261: 784.
- BOMPIANI A., *La sperimentazione clinica dei farmaci: stato attuale del problema normativo e proposte di riforma*, Medicina e morale 1982; 32: 95-134.
- BRINSTER R.L., CHEN H.Y., TRUMBauer M.E., YAGLE M.K., PALMITER R.D., *Factors affecting the efficiency of introducing foreign DNA into mice by microinjecting eggs*. PNAS USA 1985; 82: 4438-4442.
- CAPECCHI M.R., *Altering the genome by homologous recombination*. Science 1989; 244: 1288-1292.
- CARDON P.V. et al., *Injuries to research subjects. A survey of investigator*. N. Engl. J. Med 1976; 295: 650-654.
- CATTORINI P., *Comitati di bioetica e sperimentazione clinico-farmacologica*. In AA.VV. *I comitati di bioetica*, Roma; Orizzonte Medico, 1990: 197-217.
- CATTORINI P., MORDACCI R., *Strategie per la ricerca clinica su AIDS e infezione da HIV. La proposta di un gruppo di lavoro statunitense*. Medicina e morale 1991; 5: 819-839.
- CHAIN E.B., *Academic and industrial contributions to drug research*. Nature 1963; suppl. November 2: 441-453.
- CLARK A.J., SIMSONS P., WILMUT I., LATHE R., *Pharmaceuticals from transgenic livestock*. Tibtech 1987; 5: 20-24.
- Cobbs V. Grant 8 Cal. 3D. 229, 502, P. 2D 1, 104 Cal. RPTR. 505 (1972).
- Convegno Internazionale su: *Nuove strategie per farmaci orfani*. Roma, 8-9 marzo 1985. Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL. Memorie di Scienze Fisiche e Naturali. Serie V, vol. 10, PT II, 1986.
- COSTANTINI F., CHADA K., MAGRAM J., *Correction of murine B-thalassemia by gene transfer into germ line*. Science 1986; 233: 1192-1194.

- COUNCIL OF SCIENTIFIC AFFAIRS, *Animals in research*. Jama 1989; 261: 3602-3606.
- Decreto legislativo n. 116/92*. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 40 - Serie generale, pp. 5-25 (18.2.1992).
- Direttiva del consiglio delle Comunità Europee n. 86/609/CEE*. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee n. L358, pp. 1-28 (18.2.1986).
- Documento sulla sperimentazione animale*, CNR, Commissione di Bioetica - Ufficio Pubblicazioni e Informazioni Scientifiche del CNR, Roma 1992.
- FAICH G.A., *Postmarketing surveillance: lesson learned*. Drug inf. J. 1991; 25: 531-535.
- FAICH G.A., STADEL B.C., *The future of automated record linkage for postmarketing surveillance: a response to Shapiro*. Clin. Pharmacol. Ther. 1989; 314: 387-389.
- GHETTI V. (a cura di), *Etica della ricerca biomedica*. Milano; Angeli, 1991.
- GOLDBERG A.M., FRAZIER J.M., *Alternatives to animals in toxicity testing*. Scientific American 1989; 261: 24-30.
- GORDON J.W., SCANGOS G.A., PLOTKIN D.J., BARBOSA J.A., RUDDLE F.H., *Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA*. PNAS USA 1980; 77: 7380-7384.
- JAENISCH R., *Germ line integration and Mendelian transmission of the exogenous Moloney leukemia virus*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1976; 73: 1260-1264.
- JAENISCH R., MINTZ B., *Simian virus 40 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1974; 71: 1250-1254.
- JONAS H., *Philosophical reflections on experimenting with human subjects*. Daedalus 1969; 98: 219-247; ora in Beauchamp T.L., Walters L.R. (EDS.), op. cit. pp. 524-532; tr. it. in id, *dalla fede antica all'uomo tecnologico*, Bologna; Il Mulino, 1991 pp. 173-207.
- MAZUR D.J., *What should patients be told prior to a medical procedure? Ethical and legal perspectives on medical informed consent*. AM.J. Medicine 1986; 81: 1051-1054.
- MCGRATH J., SOLTER D., *Nuclear transplantation in the mouse embryo by microsurgery and cell fusion*. Science 1983; 220: 1300-1302.
- MICHELS K.B., FAICH G.A., *Linked database*. J. of Clin. Research and Pharmacoepidemiology 1991; 5: 11-18.
- MINTZ B., CRONMILLER C., METT I., *Akaryotypically normal in vitro line of developmentally totipotent mouse teratocarcinoma cells*. Somatic cell genet. 1981; 7: 489-505.
- MORDACCI R., *Disponibilità e disposizione. riflessioni etiche sulla partecipazione di volontari sani alla ricerca biomedica*. Medicina e morale 1991; 4: 586-611.
- NICHOLSON R.H., E.D., *Medical research with children, ethics, law and practice*. Oxford; Oxford University, Press, 1986.

- PATON W., *L'uomo e il topo*. Padova: Piccin 1987; Cap. 5.
- PERICO G., *La sperimentazione sull'uomo*. Aggiornamenti sociali 1983; 34: 651-664.
- RHEICH W.T., E.D., *Encyclopedia of bioethics*. New York; free press 1978: voci «*Human experimentation*» E «*Research, biomedical*».
- ROACH A., TAKAHASHI N., PRATCHENE D., RUDDLE F., HOOD L., *Chromosomal mapping of mouse myelin basic-protein gene and structure and transcription of the partially deleted gene in shiver mutant mice*. Cell 1985; 42: 149-155.
- ROSSI A.C., KNAPP D.E., *Discovery of new adverse drug reactions*. Jama 1984; 252: 1030-1033.
- SILVESTRI N., *La sperimentazione sull'uomo*, Padova; Liviana 1990.
- SILVESTRINI B., *Etica e profitto dei medicinali*. Dolentium Hominum 1986; 1: 38-40.
- SILVESTRINI B., *L'innovazione medica al servizio dell'uomo*. Dolentium Hominum 1987; 4: 34-39.
- STEWART T.A., PATTENGAL P.K., LEDER P., *Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MTV|mgc fusion genes*. Cell 1984; 38: 627-637.
- TEMPLE R.J., *Access, science and regulation*. Drug Inf J. 1991; 25: 1-11.
- TOWNES T.M., LUIGREL J.B., BRINSTER R.L., PALMITER R.D., *Erythroid-specific expression of human-globin genes in transgenic mice*. Embo J. 1985; 4: 1715-1723.
- VEATCH R.M., *The patient as partner: a theory of human experimentation ethics*. Bloomington; Indiana University Press 1987.
- WALLER P.C., WOOD S.M., LANGMAN M.J.S., BRECKENRIDGE A.M., RAWLINS M.D., *Review of company postmarketing surveillance studies*. BMJ 1992; 304: 1470-1472.
- WHITMAN J.H., E.D., *An overview of product safety and cosmetic safety*. New York: Dekker, 1987: 1-7.
- World Health Organization*. Basic documents, 34th ed Geneva; WHO, 1984: 3.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION. *The world medical association handbook of declarations*, 1990.
- ZARAFONETIS P. et al., *Clinically adverse effects in a phase I testing program*. Clin. Pharmacol. Ther 1978; 24: 127-132.
- ZIJLISTRA M., LI E., SAJJADI F., SUBRAMANI S., JAENISCH R., *Germ line transmission of a disrupted B-2-microglobulin gene produced by homologous recombination in embryonic stem-cells*. Nature 1989; 342: 435-438.

APPENDICE

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 27 aprile 1992

Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE.

IL MINISTRO DELLA SANITÀ

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, recante norme di recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali per uso umano;

Visto, in particolare, il comma 11 dell'art. 8 del predetto decreto legislativo, il quale stabilisce che le disposizioni sul contenuto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di una specialità medicinale per uso umano e sui relativi allegati, contenute nei precedenti commi del medesimo art. 8, possono essere modificate o integrate con decreto del Ministro della sanità, in conformità alle direttive ed alle raccomandazioni della Comunità economica europea;

Visto il proprio decreto 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 191 del 17 agosto 1989, contenente istruzioni sulla utilizzazione delle procedure comunitarie d'autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali, nonché sulle documentazioni tecnico-scientifiche da presentare a corredo di ogni domanda di autorizzazione, anche secondo la procedura nazionale;

Vista la direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE del 19 luglio 1991, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* delle Comunità europee n. L 270 del 26 settembre 1991 e nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, 2^a serie speciale, n. 91 del 25 novembre 1991, che sostituisce l'allegato della direttiva n. 75/318/CEE del Consiglio, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali;

Rilevata l'opportunità di pubblicare le norme di buona pratica clinica espressamente richiamate (con l'espressione «principi di buona prassi clinica») nella «Parte 4» dell'allegato della direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE, nonché di fornire ulteriori indicazioni sulle documentazioni di sperimentazioni cliniche di medicinali;

Decreta:

Art. 1.

1. Le documentazioni da allegare alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano devono essere conformi a quanto previsto dall'allegato della direttiva della Commissione delle Comunità europee n. 91/507/CEE del 19 luglio 1991, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* delle Comunità europee n. L 270 del 26 settembre 1991 e nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana — 2^a serie speciale — n. 91 del 25 novembre 1991.

2. Le norme di buona pratica clinica cui fa rinvio la «Parte 4» dell'allegato della richiamata direttiva n. 91/507/CEE sono riportate nell'allegato 1 del presente decreto.

3. Nel predisporre le documentazioni di cui al comma 1, le aziende interessate dovranno tener conto, oltreché delle raccomandazioni del Consiglio delle Comunità europee n. 83/571/CEE e n. 87/176/CEE, pubblicate, rispettivamente, nella *Gazzetta Ufficiale* delle Comunità europee n. L 332 del 28 novembre 1983, e n. L 73 del 16 marzo 1987, delle linee-guida riportate nell'elenco costituente l'allegato 2 del presente decreto.

4. Per quanto non innovato dalla direttiva richiamata al comma 1 e dal disposto del comma 3, restano ferme le disposizioni del decreto ministeriale 19 maggio 1989, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 191 del 17 agosto 1989.

Art. 2.

1. Fatte comunque salve le disposizioni dell'art. 1, le sperimentazioni cliniche effettuate in Italia devono essere condotte in cliniche universitarie, in strutture ospedaliere o in altre strutture a tal fine ritenute idonee dal Ministero della sanità. Ove costituiti in Italia, i Comitati Etici, in ogni caso conformi alle indicazioni delle norme di buona pratica clinica di cui all'art. 1, comma 2, devono aver sede presso strutture sanitarie o scientifiche di comprovata affidabilità.

Art. 3.

1. Il presente decreto entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della pubblicazione dello stesso e dei relativi allegati, che ne costituiscono parte integrante, nella *Gazzetta ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 27 aprile 1992

Il Ministro: DE LORENZO

NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

INTRODUZIONE

Questo documento va letto ed interpretato alla luce delle direttive CEE n. 65/65 e n. 75/318.

L'obiettivo di queste linee-guida è stabilire i principi dello *standard delle norme di buona pratica clinica (G.C.P.) per la sperimentazione nell'uomo di medicinali* nell'ambito della CEE.

Esse sono in primo luogo indirizzate all'industria farmaceutica, ma anche a tutti coloro che sono coinvolti nella produzione di dati clinici da includersi nelle pratiche regolatorie dei medicinali.

Questi principi sono pertinenti a tutte le quattro fasi della ricerca clinica con medicinali, inclusi gli studi di biodisponibilità e di bioequivalenza e riguardano tutti coloro che intraprendono studi di tipo sperimentale su soggetti umani.

Tutte le parti coinvolte nella valutazione dei medicinali condividono la responsabilità di accettare tali standards e di lavorare secondo essi, in reciproca fiducia e collaborazione.

Prestabilite, sistematiche procedure scritte per l'organizzazione, esecuzione, raccolta di dati, documentazione e verifica degli studi clinici sono necessarie per garantire che i diritti e l'integrità dei soggetti coinvolti nello studio siano completamente protetti e per assicurare la credibilità dei dati e migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica degli studi.

Queste procedure comprendono anche la correttezza del disegno statistico come prerequisito essenziale per la credibilità dei dati; inoltre non è etico coinvolgere esseri umani in studi che non siano correttamente pianificati.

In questo modo è possibile confermare che tutti i dati, le informazioni e documenti sono stati adeguatamente generati, registrati e riportati.

GLOSSARIO

Spiegazione dei termini usati in questo documento

1. *Evento avverso/esperienza avversa (A.E.)*: qualsiasi evento indesiderato che si manifesti in un soggetto nel corso di uno studio, considerato o meno correlato con il(i) farmaco(i) in studio. Un AE si considera serio quando sia fatale, metta in pericolo di vita il paziente o lo renda inabile, comporti o prolunghi l'ospedalizzazione. Sono altresì sempre considerati AE seri le anomalie congenite e l'insorgenza di tumori.

Un AE *inatteso* è un evento non riportato in precedenza (in relazione al tipo, all'intensità o all'incidenza) sulla Investigator Brochure aggiornata del prodotto, nel piano generale di ricerca del prodotto o altrove.

Quando un AE è stato valutato ed è stato riscontrato un probabile nesso di causalità con il farmaco in esame, deve essere considerato una reazione avversa da farmaco (A.D.R.) (vedi sotto).

2. *Reazione avversa da farmaco (A.D.R.)*: una reazione dannosa e non voluta che insorge alle dosi usate normalmente nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di malattie o per modificare funzioni fisiologiche.

Nel caso di studi clinici devono essere considerate A.D.R. danni da sovradosaggio, da abuso/dipendenza e da interazioni del farmaco con altri farmaci.

3. *Audit (di uno studio clinico)*: confronto dei dati grezzi e relativi documenti con il rapporto interim o finale per accertare se i dati grezzi siano stati accuratamente registrati, se l'esperimento sia stato eseguito in accordo con il protocollo e con le procedure operative standards (S.O.P.), per ottenere informazioni aggiuntive a quelle fornite dal rapporto finale e per stabilire se siano state utilizzate nella elaborazione dei dati procedure che possano averne compromesso la validità.

L'audit deve essere condotto o da una struttura dello sponsor, ma indipendente da quella responsabile della ricerca clinica, o commissionato ad una struttura esterna.

Un «attestato di audit» è un documento che certifica che un appropriato audit è stato eseguito.

4. *Scheda raccolta dati o scheda paziente (Case Report Form o C.R.F.)*: registrazione dei dati e di altre informazioni su ogni soggetto coinvolto nello studio clinico, secondo il protocollo. I dati possono essere raccolti su qualsiasi supporto inclusi quelli magnetici e ottici, purché vi sia l'assicurazione di accurati inserimenti e presentazione dei dati e sia possibile verificarli.

5. *Studio clinico*: ogni studio sistematico su prodotti medicinali condotto sull'uomo (pazienti o volontari sani) allo scopo di scoprirne o verificarne gli effetti e/o identificarne ogni reazione avversa e/o per studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione allo scopo di accertare efficacia e tollerabilità dei prodotti.

6. *Confidenzialità (riguardo ai soggetti)*: salvaguardia della riservatezza dei soggetti in studio inclusa la loro identità e tutti i dati clinici personali.

Se le procedure di verifica dei dati richiedono l'accesso a tali informazioni, ciò può essere fatto solo da personale appositamente autorizzato. I dati che rendono possibile l'identificazione devono essere sempre riservati. Il consenso dei soggetti ad accedere a tali documenti al fine di verificare i dati deve essere ottenuto prima dell'inizio dello studio con l'assicurazione che sarà mantenuta la confidenzialità.

Nel trasmettere un AE o qualunque altra informazione allo sponsor e/o alle autorità competenti, lo sperimentatore deve garantire che la riservatezza del soggetto non sia violata.

7. *Confidenzialità (riguardo al materiale fornito dallo sponsor)*: mantenimento del segreto su informazioni confidenziali fornite dallo sponsor concernenti la pianificazione, lo svolgimento, la revisione, l'audit o la valutazione di uno studio clinico.

8. *Organizzazione di ricerca a contratto (Contract Research Organization, C.R.O.)*: una struttura scientifica (privata, universitaria o altro) alla quale lo sponsor può demandare alcuni dei suoi compiti e obblighi. Tale contratto deve essere definito per iscritto.

9. *Documentazione*: tutti i documenti in qualsiasi forma (cartacea, magnetica, ottica) che descrivono i metodi e la conduzione dello studio, i fattori influenzanti lo studio ed i provvedimenti presi.

Questi documenti includono il protocollo, copie delle richieste di autorizzazione e delle approvazioni da parte delle autorità e del Comitato Etico, il curriculum vitae degli sperimentatori, i moduli del consenso informato, i rapporti di monitoraggio, i certificati di audit, la corrispondenza relativa, i valori normali di riferimento, i dati grezzi, le schede raccolta dati compilate ed il rapporto finale.

10. *Comitato Etico*: una struttura indipendente, costituita da medici e non, il cui compito è di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti ad uno studio, fornendo in questo modo una pubblica garanzia.

I Comitati Etici debbono essere costituiti ed operare in modo tale che l'idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei protocolli, i criteri di selezione dei gruppi di soggetti per gli studi e l'idoneità delle salvaguardie di riservatezza possano essere obiettivamente ed imparzialmente esaminati indipendentemente dallo sperimentatore, dallo sponsor e dalle autorità coinvolte.

Lo status legale, la costituzione e le richieste regolatorie che riguardano i Comitati Etici, review boards o istituzioni sanitarie possono variare da Stato a Stato.

Una lista dei componenti il Comitato Etico con le loro qualifiche ed una descrizione delle procedure operative inclusi i tempi di risposta, deve essere pubblicamente disponibile.

11. *Rapporto finale*: descrizione completa ed esauriente dello studio redatta alla fine dello stesso comprendente una descrizione dei materiali e metodi sperimentali (inclusa la statistica), una presentazione e valutazione dei risultati, le analisi statistiche e un giudizio critico sia clinico che statistico.

12. *Norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, G.C.P.)*: lo standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia di attendibilità dei dati e di protezione dei diritti, della integrità e della confidenzialità dei soggetti.

13. *Norme di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practice, G.M.P.)*: la parte della Quality Assurance farmaceutica che garantisce che i prodotti vengano fabbricati e controllati conformemente a standard di qualità appropriati per l'uso proposto e come richiesto dalle specifiche del prodotto.

Ogni riferimento alle G.M.P. deve essere inteso come riferimento alle norme aggiornate di G.M.P. della Comunità economica europea (La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, vol. IV - Guida alle norme per la buona fabbricazione dei medicinali).

14. *Consenso informato*: l'assenso volontario di un soggetto a partecipare ad uno studio e la relativa documentazione. Tale assenso dovrebbe essere richiesto solo dopo aver fornito informazioni sullo studio che includano i suoi obiettivi, i potenziali benefici, rischi ed inconvenienti, nonché i diritti e le responsabilità del soggetto in accordo con l'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki.

15. *Ispedizione*: audit ufficiale condotto dalle autorità competenti presso lo sperimentatore e/o presso lo sponsor per verificare l'aderenza alla G.C.P. come illustrato in questo documento.

16. *Dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure)*: raccolta di dati costituita da tutte le informazioni relative note prima dell'inizio di uno studio clinico, comprendente i dati chimici e farmaceutici, di tossicologia, farmacocinetica e farmacodinamica nell'animale oltre ai risultati dei precedenti studi clinici. Deve contenere dati adeguati a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio proposto. Le informazioni debbono venire aggiornate nel corso dello studio, se emergono nuovi dati.

17. *Prodotti in studio*: la formulazione farmaceutica di una sostanza attiva o di un placebo saggiata o utilizzata come confronto in uno studio clinico.

18. *Sperimentatore/i*: una o più persone responsabili dell'attuazione pratica dello studio e dell'integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio.

Lo sperimentatore è:

- una persona adeguatamente qualificata, legalmente autorizzata a svolgere la professione di medico/odontoiatra;
- una persona con istruzione ed esperienza in ricerca in particolare nell'area clinica oggetto dello studio;
- una persona che abbia familiarità con i presupposti e le esigenze dello studio;
- una persona di riconosciuti valori etici ed integrità professionale.

Lo status legale delle persone autorizzate ad operare come sperimentatori può differire nei diversi Stati membri.

Per studi multicentrici può essere nominato uno sperimentatore coordinatore (principale) responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri.

19. *Medicinale*: il significato dei termini «medicinale» e «sostanza» è riportato nell'articolo 1 della Direttiva CEE n. 65/65 e successive modifiche.

20. *Monitor*: persona designata dallo sponsor o dall'organizzazione di ricerca a contratto (C.R.O.) come responsabile verso lo sponsor o il C.R.O. di monitorare e riferire sullo stato di avanzamento dello studio e di verificare i dati. Il monitor deve avere qualifiche ed esperienza per una competente supervisione di quel particolare studio. Personale tecnico addestrato può coadiuvare il monitor nella raccolta della documentazione e nella successiva elaborazione.

21. *Studio multicentrico*: uno studio condotto secondo un unico protocollo, svolto in differenti sedi, pertanto condotto da più di un ricercatore ma in conformità agli stessi dettagli operativi (vedi sperimentatore/i).

22. *Dossier (file del paziente)*: raccolta delle informazioni anagrafiche e mediche riguardanti un paziente o un soggetto (ad esempio, la cartella clinica ospedaliera, ambulatoriale o un fascicolo speciale del soggetto, ecc.). Tale raccolta è necessaria per la verifica dell'autenticità delle informazioni contenute nel C.R.F. e, quando è il caso, per completare o correggere tali informazioni a patto che vengano rispettate le norme che regolano l'accesso a, e l'uso di tali informazioni (vedi confidenzialità).

23. *Protocollo*: un documento che definisce il razionale, gli obiettivi, il disegno statistico, la metodologia dello studio e le condizioni in base alle quali esso deve essere condotto e gestito. Una lista dei punti che debbono essere inseriti in un protocollo è fornita in «The Recommended Basis for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products in the European Community».

24. *Quality Assurance*: sistemi e procedure stabiliti per assicurare che lo studio sia condotto e che i dati vengano generati in accordo con la G.C.P., comprese le procedure di comportamento etico, le procedure operative standard (S.O.P.), le relazioni, le qualifiche del personale, ecc.

La validazione avviene attraverso controlli di qualità nel corso dello studio e attraverso audits durante ed al termine dello studio, entrambi applicati sia alle procedure che ai dati.

Il personale coinvolto nel Q.A. deve essere indipendente da quello coinvolto nello svolgimento e nella gestione di uno studio.

25. *Controllo di qualità*: le tecniche e le attività operative intraprese all'interno del sistema di quality assurance per verificare che i requisiti di qualità richiesti siano stati rispettati.

Le attività del controllo di qualità riguardano tutti i membri del gruppo coinvolto nello studio, incluso il personale dello sponsor o del CRO coinvolto nella pianificazione, la conduzione, il monitoraggio, la valutazione, la stesura dei rapporti relativi ad uno studio inclusa l'elaborazione dei dati allo scopo di evitare ai soggetti in studio inutili rischi o che si giunga a errate conclusioni per aver utilizzato dati inattendibili.

26. *Dati grezzi*: registrazioni originali o copie certificate dei dati originali dello studio, clinici e di laboratorio.

27. *Evento avverso serio*: vedi evento avverso.

28. *Dati originali (Source data)*: dossier del paziente, registrazioni originali da strumenti automatizzati, tracciati (ECG, EEG), radiografie, note di laboratorio, ecc.

29. *Sponsor*: persona od organizzazione che si assume la responsabilità di intraprendere, gestire e/o finanziare uno studio clinico.

Nel caso in cui uno sperimentatore intraprenda per proprio conto e si assuma la piena responsabilità di uno studio i cui risultati possano poi entrare a fare parte di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione, egli stesso assume il ruolo di sponsor.

30. *Procedure operative standard (Standard Operating Procedures, S.O.P.)*: istruzioni scritte, dettagliate e standardizzate, fornite dallo sponsor per la gestione degli studi clinici.

Esse forniscono uno schema generale che permette l'efficace adozione ed esecuzione di tutte le funzioni ed attività per un particolare studio, come descritto in questo documento.

31. *Coordinatore (locale) dello studio*: persona di adeguata esperienza nominata dallo sperimentatore per assisterlo nello svolgimento dello studio nel centro di ricerca.

32. *Soggetto*: un essere umano (paziente o volontario sano) che partecipa ad uno studio clinico.

33. *Audit di uno studio clinico*: vedi audit.

34. *Archivio principale dello studio clinico (Trial Master File)*: copia cartacea (hard copy) di tutta la documentazione relativa allo studio.

35. *Evento avverso inatteso*: vedi evento avverso.

36. *Verifica/validazione dei dati*: le procedure intraprese per assicurare che i dati contenuti nel rapporto finale corrispondano alle osservazioni originali. Tali procedure possono essere applicate a dati grezzi, copie cartacee o C.R.F. elettroniche, stampe da computer, analisi statistiche e tabelle (vedi audit, ispezione, controllo di qualità).

Capitolo I

SALVAGUARDIA DEI SOGGETTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E CONSULTAZIONE DEI COMITATI ETICI

Salvaguardia dei soggetti

1.1 La stesura aggiornata della Dichiarazione di Helsinki è il riferimento etico adottato per gli studi clinici; essa deve essere conosciuta e osservata da tutti coloro che sono coinvolti in ricerche sugli esseri umani.

1.2 L'integrità personale e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio è responsabilità primaria dello sperimentatore in rapporto allo studio; ma una garanzia indipendente che i soggetti sono tutelati è fornita da un Comitato Etico e dal consenso informato, liberamente ottenuto.

Comitati etici

1.3 Lo sponsor e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del Comitato Etico competente riguardo alla adeguatezza del protocollo di studio (inclusi gli allegati) e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

1.4 Il Comitato Etico deve essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli A.E. seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio. Il Comitato Etico va interpellato ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio.

1.5 I soggetti non debbono essere arruolati nello studio fino a quando il Comitato Etico preposto non abbia espresso parere favorevole sulle procedure e sulla documentazione. Lo sponsor e lo sperimentatore debbono tenere conto delle raccomandazioni fatte dal Comitato Etico.

1.6 Nel sottoporre al Comitato Etico la proposta di uno studio clinico si dovrà richiedere di prendere in considerazione:

a) l'idoneità dello sperimentatore a condurre lo studio proposto, in relazione alla sua qualifica, esperienza, staff di supporto e strutture disponibili, sulla base delle informazioni a disposizione del Comitato;

b) l'adeguatezza del protocollo in rapporto agli obiettivi dello studio, la sua validità scientifica, cioè la possibilità di arrivare a conclusioni fondate con la minima esposizione dei soggetti e la giustificazione dei prevedibili rischi ed inconvenienti valutati in rapporto ai previsti benefici per i soggetti e/o altri;

c) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai loro parenti, tutori e, se necessario, rappresentanti legali;

d) le modalità da utilizzare per l'arruolamento iniziale, per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso. Tutte le informazioni scritte per il soggetto e/o il suo rappresentante legale vanno sottoposte nella loro forma definitiva;

e) le condizioni per il risarcimento/trattamento nel caso di danni o morte di un soggetto attribuibili alla sperimentazione e qualsiasi forma di assicurazione o indennità per coprire la responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;

f) la misura in cui sperimentatori e soggetti possono essere remunerati/compensati per la partecipazione allo studio.

1.7 Il Comitato Etico deve esprimere il proprio parere ed i propri suggerimenti per iscritto entro limiti di tempo ragionevoli, identificando chiaramente lo studio, i documenti studiati e la data di esame.

Consenso informato

1.8 I principi sul consenso informato contenuti nella versione aggiornata della Dichiarazione di Helsinki devono essere applicati ad ogni studio clinico.

1.9 Le informazioni relative devono essere fornite, sia a voce che per iscritto, ogni volta che ciò sia possibile.

Nessun soggetto può essere obbligato a partecipare ad uno studio. Ai soggetti, e loro parenti, tutori o, se necessario, rappresentanti legali, deve essere data ampia opportunità di informarsi sui dettagli dello studio. L'informazione deve chiarire che il rifiuto di partecipare allo studio o l'abbandono di esso in qualsiasi momento non andrà a discapito delle successive cure del soggetto. Ai soggetti deve essere concesso tempo sufficiente per decidere se vogliono o meno partecipare allo studio.

1.10 Il soggetto deve essere informato (e deve acconsentire) che i suoi dati personali possano essere esaminati dalle autorità competenti e da persone appositamente autorizzate nel corso dell'audit, ma che le informazioni personali saranno trattate come strettamente confidenziali e non rese pubbliche.

1.11 Il soggetto deve avere accesso a tutte le informazioni relative alle procedure di risarcimento e trattamento nel caso di eventuali danni/menomazioni derivanti dalla sua partecipazione allo studio.

1.12 Se un soggetto acconsente a partecipare dopo una completa ed esauriente esposizione dello studio (che includa i suoi scopi, i benefici attesi per i soggetti e/o

altre persone, i trattamenti di confronto/placebo, rischi e inconvenienti — per esempio procedimenti invasivi — e, quando appropriato, una illustrazione della terapia medica alternativa standard riconosciuta), il consenso deve essere registrato in modo appropriato.

Il consenso deve essere documentato o dalla firma datata del soggetto o dalla firma di un testimone indipendente che attesta l'assenso del soggetto.

In ogni caso la firma conferma che il consenso si basa sulla comprensione dell'informazione e che il soggetto ha scelto liberamente di partecipare senza pregiudizio dei diritti legali ed etici, mantenendo la facoltà di recedere dallo studio senza l'obbligo di dare alcuna giustificazione a meno che si sia verificato un A.E.

1.13 Se il soggetto non è in grado di dare di persona il consenso (per esempio se è in stato di incoscienza o è affetto da grave malattia mentale o minorazione fisica), l'inclusione di un paziente di questo tipo può essere accettabile se il comitato etico è, in linea di principio, d'accordo e se lo sperimentatore ritiene che la partecipazione allo studio favorirà il benessere e l'interesse del soggetto.

L'assenso di un rappresentante legalmente valido che la partecipazione favorirà il benessere e l'interesse del soggetto dovrebbe anch'esso essere registrato con una firma datata.

Nel caso che né un consenso informato scritto né un consenso verbale testimoniato firmato siano possibili, il fatto deve essere documentato e motivato da parte dello sperimentatore.

1.14 Il consenso deve sempre essere firmato dal soggetto nel caso di studio non terapeutico, cioè quando non vi è beneficio clinico diretto per il soggetto.

1.15 Qualunque informazione si renda disponibile durante lo studio che possa avere rilevanza per i soggetti coinvolti deve essere portata alla loro conoscenza dallo sperimentatore.

Capitolo II

RESPONSABILITÀ

Nota: le responsabilità relative alla gestione dei dati, all'archiviazione, alla elaborazione statistica e al quality assurance, sono incluse nei capitoli successivi.

Sponsor

2.1 Lo sponsor deve approntare dettagliate procedure operative standard (S.O.P.) in accordo con la G.C.P. ed è responsabile della conduzione di un audit interno dello studio. Lo sponsor deve accordarsi con lo sperimentatore per la distribuzione delle responsabilità (vedi paragrafo 2.3/k).

2.2. Sponsor e sperimentatore devono concordare sul protocollo e sottoscriverlo in segno di accettazione dei dettagli dello studio clinico e dei sistemi di raccolta dei dati (ad esempio la C.R.F.).

Qualsiasi modifica apportata al protocollo deve essere accettata dallo sponsor e dallo sperimentatore prima di venire applicata; ogni accordo di questo genere deve essere documentato.

2.3 Responsabilità particolari dello sponsor:

a) scegliere lo sperimentatore tenendo conto dell'adeguatezza e della disponibilità della sede in cui si svolgerà lo studio e delle strutture ed assicurandosi delle qualifiche e della disponibilità dello sperimentatore per l'intera durata dello studio; assicurarsi che lo sperimentatore sia d'accordo ad intraprendere lo studio secondo il protocollo, in accordo con le presenti linee guida di G.C.P., inclusa l'accettazione delle procedure di verifica, dell'audit e dell'ispezione;

b) fornire allo sperimentatore tutte le informazioni chimico-farmaceutiche, tossicologiche, farmacologiche e cliniche (inclusi studi clinici precedenti o in corso) adeguate a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio, come presupposto alla pianificazione dello studio, e informare lo sperimentatore su ogni nuovo dato pertinente che emerga durante lo studio.

Tutte le informazioni pertinenti devono essere incluse nel dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure) che deve essere integrato e/o aggiornato dallo sponsor ogni volta che nuove informazioni di rilievo si rendano disponibili;

c) trasmettere alle autorità competenti (quando previsto) notifiche e/o richieste di autorizzazione ed assicurare la trasmissione di ogni documento necessario al comitato etico e la comunicazione di ogni modifica, emendamento o violazione del protocollo nel caso in cui il cambiamento possa influire sulla sicurezza dei soggetti, e informare lo sperimentatore e le autorità competenti nel caso in cui lo studio venga interrotto con le ragioni di tale interruzione;

d) fornire i prodotti medicinali in ricerca pienamente caratterizzati, preparati in accordo con la G.M.P., opportunamente confezionati ed etichettati in modo da garantire eventuali procedure «in cieco».

Un sufficiente numero di campioni di ciascun lotto e una documentazione delle caratteristiche analitiche e delle specifiche devono essere conservati come riferimento, in modo da rendere possibile, da parte di un laboratorio indipendente, un controllo dei prodotti in studio, ad esempio per la bioequivalenza.

Devono essere registrate le quantità di prodotti medicinali in studio con i relativi numeri di lotto. Lo sponsor deve assicurarsi che lo sperimentatore, presso il suo reparto, organizzi un sistema per la sicura gestione, conservazione e per l'uso dei prodotti sperimentali consegnatigli;

e) designare, assicurandosi del loro continuo addestramento, monitor adatti e appropriatamente preparati ed addestrati ed il loro personale di supporto allo studio clinico;

f) designare apposite persone e/o comitati a scopo di coordinamento dello studio, di supervisione, di gestione dei dati, della loro elaborazione statistica e della stesura di rapporti sullo studio;

g) prendere immediatamente in esame, insieme allo sperimentatore, tutti gli A.E. seri e adottare adeguati provvedimenti necessari a salvaguardare i soggetti coinvolti nello studio riferendo gli A.E. alle autorità competenti secondo le norme previste;

h) informare immediatamente lo sperimentatore di qualsiasi notizia di immediata rilevanza che divenga disponibile nel corso dello studio ed assicurare che il Comitato Etico sia informato dallo sperimentatore quando ciò sia richiesto;

i) assicurare la preparazione di un esauriente rapporto finale sullo studio idoneo per scopi regolatori, che lo studio sia stato o meno portato a termine. Possono essere richiesti aggiornamenti relativi alla sicurezza.

Per studi a lungo termine le autorità possono richiedere un rapporto annuale;

j) provvedere ad un adeguato risarcimento/trattamento dei soggetti nel caso di danni o morte correlati allo studio e garantire allo sperimentatore una copertura sotto il profilo legale e finanziario, eccetto che in casi di richieste di risarcimento derivanti da negligenza e/o imperizia;

k) accordarsi con lo sperimentatore sulla distribuzione delle responsabilità nella gestione dei dati, la elaborazione statistica, la relazione sui risultati ed i criteri di pubblicazione.

Monitor

2.4 Il monitor è il principale tramite di comunicazione tra lo sponsor e lo sperimentatore.

Responsabilità del monitor:

a) lavorare in accordo con le S.O.P. prestabilite, visitare lo sperimentatore prima, durante e dopo lo studio per controllare l'aderenza al protocollo ed assicurare che tutti i dati siano correttamente e completamente registrati e riportati e che il consenso informato venga ottenuto e registrato per tutti i soggetti prima della loro partecipazione allo studio;

b) assicurarsi che la sede in cui si svolgerà lo studio abbia adeguato spazio, strutture (inclusi i laboratori), attrezzature, personale e che sia possibile arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio;

c) assicurarsi che il personale che coadiuva lo sperimentatore nello studio sia stato adeguatamente informato e operi conformemente ai dettagli dello studio;

d) assicurare e rendere possibile la pronta comunicazione tra lo sperimentatore e lo sponsor in qualsiasi momento;

e) confrontare i dati sulla scheda paziente (C.R.F.) con i dati originali (source data) ed informare lo sperimentatore di ogni errore o omissione;

f) controllare che la conservazione, la distribuzione, la restituzione e la documentazione relative ai prodotti medicinali sperimentali siano sicure ed appropriate ed in accordo con le norme locali (vedi paragrafo 2.5. j);

g) assistere lo sperimentatore in ogni necessaria procedura di notifica/riciesta;

h) assistere lo sperimentatore nel relazionare allo sponsor i dati ed i risultati dello studio;

i) trasmettere allo sponsor e al comitato di coordinamento dello studio (Steering Committee), se esiste, un rapporto scritto dopo ogni visita (rapporto di monitoraggio) e dopo ogni contatto telefonico di rilievo, lettere ed altri documenti di contatto con lo sperimentatore (concetto di «audit paper trail»).

Sperimentatore

2.5 Responsabilità dello sperimentatore:

a) essere pienamente a conoscenza delle proprietà del farmaco in studio descritte nel dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure);

b) assicurarsi di avere tempo a sufficienza per eseguire e portare a compimento lo studio, di avere personale e strutture (inclusi i laboratori) adeguati e disponibili per tutta la durata dello studio ed assicurarsi che altri studi non distolgano personale essenziale o strutture dallo studio in oggetto;

c) procurarsi dati retrospettivi sul numero di pazienti che avrebbero soddisfatto i criteri di inclusione proposti in periodi di tempo precedenti lo studio, per assicurare un adeguato ritmo di arruolamento;

d) trasmettere allo sponsor e, quando richiesto, alle autorità preposte, un curriculum vitae aggiornato ed altre credenziali;

e) accettare e firmare il protocollo con lo sponsor e confermare per iscritto di averlo letto, capito e di voler operare in accordo con il protocollo e con la G.C.P. accettando la supervisione del monitor e le procedure di controllo e concordare con lo sponsor i criteri di pubblicazione;

f) nominare (se è il caso) un coordinatore locale, che lo assista nella gestione dello studio;

g) sottoporre notifiche e/o richieste di autorizzazioni agli organismi preposti inclusi gli amministratori dell'ospedale, e al comitato etico congiuntamente con lo sponsor quando previsto;

h) fornire informazioni a tutto il personale coinvolto nello studio o in altri aspetti del trattamento del paziente;

i) ottenere il consenso informato dei soggetti prima dell'arruolamento nello studio, in accordo coi principi descritti nelle sezioni da 1.8 a 1.15;

j) stabilire una procedura riguardante i prodotti medicinali in studio che assicuri la corretta ricezione del prodotto fornito dallo sponsor da parte di una persona responsabile (ad esempio un farmacista); assicurarsi che la ricezione di tali prodotti venga registrata; che i prodotti vengano correttamente e sicuramente conservati e gestiti; che i prodotti in studio vengano somministrati soltanto ai soggetti ammessi allo studio in accordo con il protocollo; che il prodotto inutilizzato venga restituito allo sponsor.

Alla fine dello studio deve essere possibile verificare la corrispondenza fra documenti di consegna e documenti attestanti l'utilizzazione e la restituzione del materiale inutilizzato. Dovranno essere spiegate eventuali discrepanze. I certificati di consegna e restituzione devono essere firmati;

k) gestire le procedure e la documentazione di codifica con meticolosa cura ed assicurarsi che il codice individuale venga aperto solo come previsto dal protocollo e che il monitor sia consultato/informato quando ciò avviene;

l) raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente;

m) avvisare immediatamente (con documentazione) lo sponsor e se è il caso il Comitato Etico (e l'autorità preposta quando richiesto) dell'insorgenza di A.E. seri e prendere i provvedimenti necessari a garantire la salvaguardia dei soggetti;

n) rendere disponibili tutti i dati allo sponsor, monitor e/o autorità preposta (quando richiesto) a scopo di verifiche, audit, ispezione;

o) firmare e trasmettere i dati (schede paziente, C.R.F.), i risultati e le interpretazioni (analisi e rapporti) relativi allo studio, allo sponsor e alle autorità quando richiesto.

Gli sperimentatori che collaborano ed i responsabili delle analisi (incluse quelle statistiche) e della interpretazione dei risultati debbono anch'essi firmare;

p) accettare e sottoscrivere il rapporto finale dello studio.

Negli studi multicentrici può bastare la firma del coordinatore, se previsto dal protocollo;

q) assicurare la confidenzialità delle informazioni riguardanti i soggetti e dei dati forniti dallo sponsor da parte di tutto il personale coinvolto dallo studio;

r) osservare i seguenti punti particolarmente connessi alla cura dei pazienti:

– se è il caso, una unità di rianimazione pienamente funzionante deve essere immediatamente a disposizione in caso di emergenza;

– lo sperimentatore è responsabile, dal punto di vista medico, dei soggetti che sono sotto le cure nel corso dello studio e deve assicurare che ad essi verranno fornite cure mediche adeguate anche dopo il termine dello studio;

– alterazioni degli esami di laboratorio clinicamente rilevanti o osservazioni cliniche di rilievo devono essere seguite nell'interesse del paziente anche dopo il completamento dello studio;

– se è il caso, i soggetti coinvolti in uno studio dovrebbero essere forniti di un documento riportante l'informazione che essi partecipano ad uno studio. Dovrebbe essere fornito un indirizzo ed un numero di telefono cui rivolgersi nel caso si rendessero necessari provvedimenti per il paziente in altra sede;

– nella cartella clinica deve essere chiaramente indicato che il soggetto partecipa ad uno studio clinico;

– normalmente, se il paziente è d'accordo, si dovrebbe informare il medico di famiglia.

Capitolo III

GESTIONE DEI DATI

Sperimentatore

3.1 Lo sperimentatore si impegna a garantire che le osservazioni ed i dati siano accuratamente ed esaurientemente registrati sulla scheda paziente (C.R.F.) che firmerà.

3.2 La computerizzazione dei dati è possibile se controllata come raccomandato dalle norme di Good Manufacturing Practice della CEE.

3.3 Se i dati vengono inseriti direttamente in un computer deve essere sempre salvaguardata la garanzia di validazione che includa un print out datato e firmato, e back up records.

I sistemi computerizzati devono essere validati ed una descrizione dettagliata per il loro uso deve essere allestita e mantenuta aggiornata.

3.4 Qualsiasi correzione sulla scheda paziente (C.R.F.) o sui dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile il dato originale. I dati corretti debbono essere inseriti con il motivo della correzione, con la data e la sigla dello sperimentatore. Nel caso di elaborazione elettronica dei dati, possono accedere ai dati per inserirli o modificarli solo persone autorizzate, e cambiamenti o cancellature devono essere registrati.

3.5 Se i dati vengono modificati nel corso della elaborazione, la modifica deve essere documentata ed il sistema validato.

3.6 I dati di laboratorio con i valori normali di riferimento devono essere sempre registrati sulla scheda (C.R.F.) o allegati ad essa.

Valori che cadono al di fuori di limiti di riferimento clinicamente accettabili o che differiscono in modo marcato dai valori precedenti devono essere valutati e commentati dallo sperimentatore.

3.7 Dati diversi da quelli richiesti dal protocollo possono essere riportati sul C.R.F. indicandoli chiaramente come dati aggiuntivi e la loro importanza sarà spiegata dallo sperimentatore.

3.8 Le unità di misura devono essere sempre definite e le trasformazioni di unità devono essere indicate e documentate.

3.9 Lo sperimentatore deve tenere sempre una documentazione riservata che gli permetta la sicura identificazione di ciascun paziente.

Sponsor/monitor

3.10 Lo sponsor deve usare programmi validati ed esenti da errori per la elaborazione dei dati con adeguata documentazione per l'utente.

3.11 Il monitor deve prendere misure appropriate volte ad evitare che sfuggano dati mancanti o l'inserimento di incoerenze logiche. Se un computer assegna automaticamente i dati mancanti, ciò deve essere dichiarato.

3.12 Se vengono utilizzati sistemi elettronici di elaborazione dei dati oppure sistemi di inserimento a distanza, devono essere disponibili S.O.P. per tali sistemi. Tali sistemi devono essere progettati per permettere correzioni dopo il caricamento e le correzioni devono apparire in un file per l'audit (vedi 3.4 e 3.16).

3.13 Lo sponsor deve assicurare la massima accuratezza possibile nella trasformazione dei dati. Deve essere sempre possibile comparare la stampa dei dati con le osservazioni ed i dati originali.

3.14 Lo sponsor deve essere in grado di identificare tutti i dati inseriti, relativi ad un singolo soggetto, tramite un codice non ambiguo (vedi 3.9).

3.15 Se i dati vengono trasformati nel corso della elaborazione, la trasformazione deve essere documentata ed il metodo validato.

3.16 Lo sponsor deve tenere un elenco delle persone autorizzate ad apportare correzioni e deve proteggere l'accesso ai dati con appropriati sistemi di protezione.

Archiviazione dei dati

3.17 Lo sperimentatore deve organizzare la conservazione dei codici di identificazione dei pazienti per almeno 15 anni dopo il termine o la sospensione dello studio.

I dossier dei pazienti (cartella clinica) ed altri dati originali devono essere conservati per il periodo massimo consentito dall'ospedale, l'istituzione o lo studio privato, ma per non meno di 15 anni.

Lo sponsor, o successivo proprietario, deve conservare tutta l'altra documentazione relativa allo studio per tutta la durata dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. I dati archiviati possono essere conservati su microfiche o registrati elettronicamente purché vi sia un back up e da questo si possa ottenere una copia cartacea del materiale ove richiesto.

3.18 Il protocollo, la documentazione, le autorizzazioni e tutti gli altri documenti inerenti allo studio, inclusi i certificati attestanti che procedure soddisfacenti di audit e di ispezione hanno avuto luogo, devono essere conservati dallo sponsor in un archivio principale dello studio (Trial Master File).

3.19 I dati sugli A.E. debbono sempre essere inclusi nell'archivio principale dello studio.

3.20 Il rapporto finale deve essere conservato dallo sponsor, o dal successivo proprietario, per i 5 anni successivi alla fine dell'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Qualsiasi cambiamento di proprietà dei dati deve essere documentato.

3.21 Tutti i dati e i documenti devono essere disponibili nel caso vengano richiesti dalle autorità competenti.

Lingua

3.22 Tutte le informazioni scritte e altro materiale da usarsi dal paziente o dal personale paramedico deve essere in una lingua chiaramente comprensibile agli stessi.

3.23 Le autorità competenti si sono accordate di accettare schede paziente (C.R.F.) compilate in inglese.

Capitolo IV

STATISTICA

4.1 Il ricorso ad un esperto in biostatistica è necessario prima e durante tutto lo studio, dall'impostazione del protocollo fino alla stesura del rapporto finale.

4.2 Lo sponsor e lo sperimentatore devono accordarsi sulla sede e la persona che condurrà la elaborazione statistica.

Disegno sperimentale

4.3 La validità scientifica di uno studio clinico e la credibilità dei dati dipendono innanzitutto dal disegno dello studio. In caso di studi comparativi il protocollo dovrebbe pertanto contenere:

a) un rationale a priori sulla differenza tra trattamenti che lo studio è chiamato a rilevare e la potenza per rilevare questa differenza sulla base di informazioni

scientifiche e cliniche nonché sulla base di un giudizio professionale sul significato clinico delle differenze statistiche;

b) le misure adottate per evitare errori sistematici (“bias”) ed in particolare i metodi di randomizzazione, se pertinenti.

Randomizzazione e studi in cieco

4.4 Nel caso di randomizzazione dei soggetti, la procedura deve essere documentata. Quando viene fornito un codice sigillato per ogni trattamento individuale in uno studio in cieco, randomizzato, una copia deve essere conservata dallo sponsor e una dallo sperimentatore.

4.5 In caso di studi in cieco, il protocollo deve indicare i casi nei quali il codice può/deve essere aperto.

Deve essere possibile accedere al tipo di trattamento individuale in casi di emergenza. Il sistema deve permettere l'accesso alla chiave di randomizzazione di un soggetto per volta.

Se il codice viene aperto, ciò deve essere giustificato sulla scheda paziente (C.R.F.).

Analisi statistica

4.6 Il tipo di analisi statistica da utilizzarsi deve essere specificato nel protocollo ed ogni successiva deviazione da tale piano deve essere descritta e giustificata nel rapporto finale. La pianificazione dell'analisi e la sua successiva esecuzione devono essere condotte e supervisionate da uno statistico identificato, appropriatamente qualificato ed esperto. Le possibilità di, e le circostanze in cui, produrre rapporti ad interim devono essere anche specificate nel protocollo.

4.7 Lo sperimentatore ed il monitor devono assicurare che i dati siano di elevata qualità nel momento della loro raccolta e lo statistico deve assicurare l'integrità dei dati nel corso della loro elaborazione.

4.8 I risultati delle analisi dovrebbero essere presentati in modo da facilitare l'interpretazione della loro importanza clinica, ad esempio stimando l'effetto dei trattamenti, dimensioni ed intervalli di confidenza piuttosto che limitarsi solamente ai test di significatività.

4.9 Nel corso della analisi statistica deve essere fatta una lista dei dati mancanti, inutilizzati e spuri.

Tutte le omissioni di questo tipo devono essere documentate per permettere un loro esame.

Capitolo V

QUALITY ASSURANCE (Q.A.)

5.1 Un sistema di Q.A., comprendente tutti gli elementi descritti in questo capitolo e nelle corrispondenti parti del glossario, deve essere istituito e reso operativo dallo sponsor.

5.2 Tutte le osservazioni ed i rilievi devono poter essere verificabili. Questo è particolarmente importante per la credibilità dei dati e per assicurare che le conclusioni presentate siano derivate correttamente dai dati grezzi.

I procedimenti di verifica devono essere, quindi, specificati e giustificati. Un campionamento basato su procedure statistiche può essere un metodo accettabile di verifica dei dati in ogni studio.

5.3 Il controllo di qualità deve essere applicato ad ogni stadio della gestione dei dati per assicurare che tutti i dati siano attendibili e siano stati elaborati correttamente.

5.4 L'audit da parte dello sponsor deve essere condotto da persone/strutture indipendenti da quelle responsabili dello studio.

5.5 Alcune o tutte le raccomandazioni, le richieste o i documenti indicati in queste linee-guida, possono essere soggette, e devono essere disponibili, ad un procedimento di audit da parte dello sponsor o di una organizzazione indipendente da esso designata o da parte delle autorità competenti (ispezione).

5.6 La sede dello studio, le strutture ed i laboratori e tutti i dati, inclusi quelli originali (source data) e la documentazione devono essere disponibili per l'ispezione da parte delle autorità competenti.

ALLEGATO ALLE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

1. *Introduzione*

Questo allegato ha lo scopo di fornire una guida su alcuni aspetti pratici degli studi clinici. Esso include la maggior parte delle istruzioni contenute nelle «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche di medicinali nella Comunità europea» («La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», III, 1989).

Dal momento che parti delle linee guida «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche» sono ora incluse in questo allegato, la linea guida verrà coerentemente revisionata.

2. *Premesse generali*

È importante per chiunque prepari uno studio su un prodotto medicinale nell'uomo, che i problemi specifici di un particolare studio clinico vengano approfonditamente considerati e che le soluzioni scelte siano scientificamente valide ed eticamente giustificate. Bisogna sottolineare che questa responsabilità va ripartita tra sponsor dello studio e sperimentatori clinici interessati. Inoltre, considerando la strategia relativa alla valutazione clinica di nuovi principi attivi, si raccomanda vivamente di impostare e di pianificare i singoli studi come parte di un insieme di sperimentazioni logicamente costruito.

3. *Definizione degli studi clinici*

In questo contesto, per studio clinico su medicinale(i) si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire

o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al(i) prodotto(i) in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

a) Fase I

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo, spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

b) Fase II

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (ad esempio controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta, al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

c) Fase III

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (ad esempio interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono esser accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni di uso.

d) Fase IV

Studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i), anche se sulla definizione di questa fase non vi è un completo accordo. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Secondo i casi, gli studi di fase IV richiedono condizioni sperimentali (che includono almeno un protocollo) simili a quelle sopra descritte per gli studi pre-marketing. Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

4. *Provvedimenti per garantire condizioni sperimentali ottimali*

Deve essere redatto e rispettato un protocollo sperimentale (vedi punto 6) ed adeguate istruzioni debbono essere trasmesse a tutte le persone coinvolte.

Le condizioni delle strutture nelle quali lo studio viene condotto debbono essere ben predisposte ed accuratamente preparate. Esse debbono avere un sufficiente livello qualitativo in relazione, ad esempio, al controllo dei pazienti/volontari sani, al personale, alle strutture di laboratorio (se necessario) alle disposizioni in caso di emergenza, ecc.

Infine, prima che lo studio clinico abbia inizio, è necessario che venga chiaramente definita la ripartizione delle responsabilità tra sponsor, monitor, sperimentatore ed i collaboratori.

5. *Dati propedeutici allo studio clinico*

I dati chimici, farmaceutici, e di farmacotossicologia animale sulla sostanza e/o sulla forma farmaceutica in esame debbono essere disponibili e venire valutati con competenza professionale prima che un nuovo prodotto venga impiegato in studi clinici. È necessario sottolineare la responsabilità dello sponsor nel fornire una documentazione esauriente, completa e pertinente, ad esempio mediante il dossier per lo sperimentatore.

Se un principio attivo deve essere studiato in fase II, III e IV, bisogna considerare tutti i dati esistenti relativi a ricerche sull'uomo. Prima di iniziare gli studi di fase II, è obbligatorio disporre dei risultati dei precedenti studi di farmacologia clinica. A prescindere dagli effetti sulle funzioni bersaglio, è necessario che siano stati indagati i possibili effetti su altri importanti organi ed apparati in seguito alla somministrazione di adeguati dosaggi, anche se ciò potrebbe non essere possibile per tutti gli studi. Debbono essere presi in esame i risultati degli studi di cinetica sul principio attivo, la sua distribuzione e/o eliminazione, possibilmente ricorrendo a più vie di somministrazione, nonché i risultati di altre ricerche in base alle quali è stata operata la scelta della dose, come, ad esempio, gli studi sui rapporti dose/risposta e/o concentrazione/effetto e quelli relativi alla sicurezza. Prima di iniziare gli studi di fase III, bisogna prendere in esame i risultati dei precedenti studi clinici. Va tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con prodotti medicinali contenenti altri principi attivi.

6. *Protocollo sperimentale*

Uno studio ben concepito si fonda essenzialmente su un protocollo completo, approfonditamente ponderato e ben strutturato.

Il protocollo deve contenere, ove necessarie, le informazioni riportate nel seguente elenco o per lo meno tale elenco deve essere considerato per qualunque studio previsto.

6.1. *Informazioni generali:*

a) titolo del progetto;

b) nome dello (gli) sperimentatore (i) clinico (i) responsabile (i) dello studio e nomi di altri eventuali partecipanti e loro qualifica professionale (ad esempio dottore in medicina, biochimico, infermiere, statistico, ecc.);

- c) nome dello sponsor, se esiste;
- d) l'ospedale, il reparto, il gruppo di medici presso i quali lo studio avrà luogo (affiliazione, indirizzi).

6.2. *Giustificazione e obiettivi:*

- a) scopo dello studio;
- b) motivo della sua esecuzione;
- c) punti essenziali del problema e premesse teoriche con riferimento alla letteratura pertinente.

6.3. *Etica:*

- a) considerazioni etiche generali relative allo studio;
- b) descrizione delle modalità di come i pazienti e/o i volontari sani vengono informati ed il loro consenso viene ottenuto;
- c) possibili motivi per non richiedere il consenso informato.

6.4. *Programma cronologico generale:*

- a) descrizione dei tempi dello studio (con date), cioè: inizio, fase sperimentale e termine;
- b) giustificazione dei tempi programmati, per esempio alla luce dell'estensione degli studi di sicurezza sui principi attivi/prodotti medicinali, del decorso della malattia in esame e della durata prevista del trattamento.

6.5. *Disegno sperimentale:*

- a) indicazione del tipo di studio, per esempio studio controllato, studio pilota e, possibilmente, indicazione della fase in cui ricade;
- b) descrizione del metodo di randomizzazione, comprendente le modalità procedurali e pratiche;
- c) descrizione del disegno sperimentale (per esempio: gruppi paralleli, disegno cross-over) e delle tecniche di cecità prescelte (es.: doppia cecità, singola cecità);
- d) indicazione degli altri criteri adottati per ridurre gli errori sistematici (bias).

6.6. *Selezione dei soggetti:*

- a) indicazione delle caratteristiche (pazienti/volontari sani) incluse età, sesso, gruppo etnico, fattori prognostici, etc., a seconda del caso;
- b) chiara enunciazione dei criteri diagnostici per l'ammissione;
- c) esaurienti criteri di inclusione/esclusione nello studio e per il ritiro del paziente nel corso dello stesso.

6.7. *Trattamento:*

- a) chiara descrizione del(i) prodotto(i) da impiegare (nelle formulazioni definitive, non farmaci di laboratorio), e giustificazioni dei dosaggi da usare;
- b) descrizione del trattamento riservato al(i) gruppo(i) e/o ai periodi di controllo (placebo, altri prodotti, etc.);

c) via di somministrazione, dosaggio, schema posologico, periodi di trattamento per il prodotto in esame contenente il principio attivo e per il(i) prodotto(i) di confronto;

d) regole per l'utilizzo di trattamenti concomitanti;

e) precauzioni da adottare per garantire un uso sicuro dei prodotti;

f) criteri per promuovere e controllare una scrupolosa aderenza alle istruzioni prescritte (controllo della compliance).

6.8. *Valutazione della efficacia:*

a) specificazione dei parametri di attività da utilizzare;

b) descrizione di come gli effetti sono misurati e registrati;

c) tempi e periodi di registrazione degli effetti;

d) descrizione di particolari analisi e/o controlli da effettuare (farmacocinetici, clinici, laboratoristici, radiologici, etc.).

6.9. *Eventi avversi:*

a) metodi di registrazione degli eventi avversi;

b) provvedimenti previsti per affrontare le complicazioni;

c) informazioni su dove sarà conservato il codice individuale e di come potrà essere aperto in caso di emergenza;

d) dettagli per la segnalazione di eventi avversi, comprendenti da chi ed a chi deve essere fatta la segnalazione stessa nonché i tempi entro cui deve essere trasmessa.

6.10. *Dettagli pratici:*

a) un meticoloso e dettagliato piano dei vari stadi e procedure al fine di controllare e supervisionare lo studio nel modo più efficace;

b) specificazione ed istruzioni per prevedibili deviazioni dal protocollo;

c) assegnazione di compiti e responsabilità nel gruppo di ricerca e loro coordinamento;

d) istruzioni al personale, includenti una descrizione dello studio;

e) indirizzi, numeri telefonici, etc., che consentano ad ogni membro del personale di contattare il gruppo di ricerca a qualsiasi ora;

f) considerazioni, eventuali, su problemi di riservatezza.

6.11. *Gestione dei dati:*

a) procedure per gestire ed elaborare i dati dell'efficacia e degli eventi avversi relativi al prodotto in studio;

b) procedure per la tenuta di appositi elenchi e registrazioni per ciascun soggetto che prende parte allo studio. Le registrazioni devono permettere una facile identificazione del singolo paziente o volontario sano. Deve essere compresa una copia della scheda raccolta dati (Case Report Form-CRF).

6.12. *Valutazione:*

- a) una dettagliata esposizione su come deve essere valutata la risposta;
- b) metodi di enumerazione e calcolo degli effetti terapeutici;
- c) descrizione di come comportarsi con i soggetti ritirati od usciti prematuramente dallo studio e di come inserirli nel rapporto;
- d) controllo di qualità dei metodi e delle procedure di valutazione.

6.13. *Statistica:*

- a) accurata descrizione dei metodi statistici da impiegare;
- b) numero di pazienti che si prevede di arruolare. Ragioni per la scelta delle dimensioni del campione, comprendenti considerazioni sulla (o calcolo della) potenza dell'esperimento e sua giustificazione clinica;
- c) descrizione della unità statistica;
- d) scelta del livello di significatività;
- e) norme per la conclusione dello studio.

6.14. *Finanziamento, relazioni, approvazioni, assicurazione etc.*

In riferimento al protocollo sarebbe spesso consigliabile precisare come comportarsi in una serie di problemi che direttamente od indirettamente possano influenzare la esecuzione ed i risultati dello studio.

Gli argomenti essenziali sono presentati più avanti ai punti 8-10 e comprendono finanziamento dello studio, assicurazione e problemi di responsabilità ed etichettatura.

6.15. *Sommario, supplementi.*

Il protocollo deve comprendere un esauriente sommario e allegati pertinenti (ad es. informazione ai pazienti, istruzioni al personale, descrizione di particolari procedure).

6.16. *Bibliografia.*

Deve essere inclusa una lista della letteratura citata nel protocollo.

7. *Scheda raccolta dati (Case Report Form)*

Per presentare in modo adeguato i risultati di uno studio clinico è essenziale che sia disponibile una raccolta del tutto esauriente di informazioni sul soggetto, sulla somministrazione del medicinale in esame e sul risultato delle procedure previste dal protocollo. Ciò si attua facendo uso di una scheda raccolta dati (C.R.F.) che deve essere approntata per facilitare l'osservazione del soggetto tenendo anche conto del protocollo dello studio. Nel preparare una CRF devono essere considerati i seguenti punti. L'elenco qui riportato non è esauriente e la CRF deve tener conto della natura del prodotto in esperimento. L'omissione di uno o più punti deve essere giustificata:

- a) data, luogo ed identificazione dello studio;
- b) identificazione del soggetto;
- c) età, sesso, altezza, peso e gruppo etnico del soggetto;

- d) caratteristiche particolari del soggetto (ad esempio fumatore, dieta particolare, gravidanza, trattamento precedente);
- e) diagnosi, indicazione per cui il medicinale è somministrato secondo il protocollo;
- f) rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione;
- g) durata della malattia; intervallo dall'ultima manifestazione (se del caso);
- h) dosaggio, schema posologico e somministrazione del medicinale; note sulla aderenza al trattamento (compliance);
- i) durata del trattamento;
- j) durata del periodo di osservazione;
- k) uso concomitante di medicinali o terapie ed interventi non farmacologici;
- l) regimi dietetici;
- m) registrazione dei parametri di attività (comprendenti data, ora, firma di chi fa la registrazione);
- n) eventi avversi osservati. Tipo, durata, intensità etc.; conseguenze e misure prese;
- o) ragioni del ritiro (se del caso) e/o della apertura del codice.

8. *Finanziamento dello studio*

Tutti i problemi finanziari correlati all'esecuzione di uno studio ed alla preparazione dei rapporti devono essere risolti e deve essere preparato un bilancio di previsione. Devono essere disponibili informazioni sulle fonti di supporto economico (ad esempio fondazioni, fondi pubblici o privati, sponsor/produttore). Nello stesso modo deve essere chiaro come le spese sono suddivise, per es. pagamento di volontari, rimborso spese ai pazienti, pagamenti per esami particolari, assistenza tecnica, acquisto di apparecchiature, eventuali onorari o rimborsi ai membri del gruppo di ricerca, pagamenti ad Università/ospedali etc.

Le autorità competenti possono richiedere dettagliate informazioni su rapporti (economici o di altro tipo) fra il singolo ricercatore e il fabbricante del prodotto interessato, nei casi in cui tali informazioni non siano ovvie.

9. *Assicurazione e responsabilità*

I pazienti ed i volontari sani che prendono parte ad uno studio clinico devono essere assicurati in modo soddisfacente contro ogni danno provocato dallo studio. La responsabilità delle parti in causa (sperimentatori, sponsor/produttore, ospedali/cliniche, etc.) deve essere chiaramente definita prima dell'inizio di uno studio su di un medicinale.

10. *Etichettature*

Le prescrizioni della direttiva del Consiglio 65/65 CEE e successive modifiche sulla etichettatura devono essere applicate, per analogia, ai medicinali o al placebo impiegati in studi clinici. L'etichetta inoltre deve contenere le parole «Per studio clinico» e il nome del medico responsabile dello studio (sperimentatore).

11. Sistemi di notifica/approvazione degli studi clinici

Negli Stati membri in cui la normativa sui prodotti medicinali richiede la notifica o una richiesta di autorizzazione prima di iniziare uno studio, devono essere tenute in conto e seguire le norme nazionali. In alcuni Paesi deve essere usato un particolare modulo. La notifica/domanda deve essere firmata dallo sperimentatore, dallo sponsor e dal capo della istituzione o dipartimento in cui lo studio deve aver luogo. La persona o le persone che firmano saranno ritenute responsabili secondo le normative nazionali, della conduzione dello studio comprese tutte le deviazioni dal protocollo. La notifica/domanda normalmente deve contenere le informazioni specificate nel modulo, un protocollo dello studio sperimentale con un breve sommario e le informazioni e documentazioni specificate nel presente documento, ma quanto richiesto può variare fra gli Stati membri. Per un prodotto già autorizzato come medicinale sarà di norma sufficiente un riferimento alle informazioni già presentate.

In generale le notifiche/domande devono essere presentate alle competenti autorità nelle seguenti situazioni:

- a) prodotti medicinali non autorizzati: tutti gli studi clinici;
- b) medicinali autorizzati, se lo studio è:
 - pianificato per valutare nuove indicazioni;
 - condotto in gruppi di pazienti non studiati in precedenza in modo adeguato;
 - fatto con dosaggi considerevolmente superiori a quelli approvati in precedenza.

Inoltre, studi di fase IV, per esempio studi volti a determinare la frequenza di reazioni avverse o che coinvolgono un numero molto grande di pazienti da trattare (secondo quanto previsto nella autorizzazione alla immissione in commercio) per un periodo molto lungo o la valutazione di strategie terapeutiche, possono richiedere una notifica.

Uno studio multicentrico (limitato ad un solo Paese) deve in genere essere considerato come un singolo studio per cui è necessario presentare una sola notifica/domanda completa con il protocollo principale e la documentazione. Oltre a ciò ogni centro deve presentare un modulo per confermare la sua partecipazione allo studio.

LINEE-GUIDA DI CUI ALL'ART. 1, COMMA 3,
DEL DECRETO MINISTERIALE

Linee-guida per la qualità:

- sviluppo farmaceutico e convalida del processo (1);
- chimica dei principi attivi (1);
- prove di stabilità sui principi attivi e sui prodotti finiti (1);
- qualità dei prodotti fitoterapeutici (1);
- convalida analitica (2);
- procedura per la presentazione del drug master file europeo per i principi attivi (2).

Linee-guida per i prodotti ottenuti da biotecnologia:

- produzione e controllo di qualità di medicinali ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante (1);
- produzione e controllo della qualità di anticorpi monoclonali d'origine murina (1);
- sperimentazione biologica preclinica per la valutazione della sicurezza di medicinali ottenuti per via biotecnologica (1);
- produzione e controllo di qualità di medicinali a base di citochine ottenuti per via biotecnologica (2);
- produzione e controllo della qualità di anticorpi monoclonali umani (2).

Linee-guida per le prove cliniche (aspetti di carattere generale):

- raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche di medicinali nella Comunità europea (1);
- studio clinico dei medicinali nei bambini (1);
- studio clinico dei medicinali nelle persone anziane (1);
- prove cliniche di farmaci ad azione prolungata con particolare riferimento ai prodotti a lento rilascio (2).

Linee-guida per le prove cliniche (classi terapeutiche):

- medicinali nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (1);
- medicinali antiaritmici (1);

(1) Linee-guida comprese nel volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», 1989, a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

(2) Linee-guida comprese nel «Supplemento luglio 1990» al volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

- medicinali antidepressivi (1);
- valutazione dei medicinali antitumorali nell'uomo (2);
- prodotti medicinali per il trattamento dell'epilessia (2).

Informazioni sui medicinali:

Note esplicative sui fogli d'informazione per i farmaci antibatterici (2).

(1) Linee-guida comprese nel volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», 1989, a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

(2) Linee-guida comprese nel «Supplemento luglio 1990» al volume III della pubblicazione della Commissione delle Comunità europee «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», a cura dell'Ufficio delle pubblicazioni delle Comunità europee.

GLI ANIMALI NELLA RICERCA BIOMEDICA (*)

I. È necessaria una preliminare osservazione d'indole semantica: *ricerca biomedica* sugli animali non è sinonimo di *vivisezione*. Quest'ultima sottintende un aspetto assai importante del più generale problema che non può essere, peraltro, genericamente investito dalle preoccupazioni che s'incentrano segnatamente sull'impatto etico-sensibilizzante prodotto dalla sezione *in vivo* dell'animale. Il che obbliga ad una sostanziale prudenza e ad una certa segmentazione del tema. Una ovvia e non secondaria osservazione s'impone, ovvia quanto si voglia ma *necessaria*: che l'universo animale non può essere oggetto di un'unica impostazione e di una comune valutazione, se si tiene conto che ne fan parte i protozoi, a meno che non si voglia comprendere nel concetto di vivisezione anche la cosiddetta ingegneria genetica. Ciò premesso non intendo commentare attuali o prossimi disegni di legge: ma semplicemente relazionare sullo stato del dibattito a livello internazionale e nazionale.

II. Mi sembra pleonastico ricordare come la ricerca anche cruenta sugli animali abbia garantito il progetto scientifico, conoscitivo e terapeutico, più di ogni altra categoria sperimentale.

La profezia di Francis Bacon (1623), secondo cui la *dissection of beasts alive* avrebbe aperto nuove vie alla scienza, fu alla base delle motivazioni di William Harvey e Claude Bernard, che hanno portato alla *istituzionalizzazione dell'esperimento negli animali* (French) (1). Per gli aspetti storici si rinvia comunque alle esaurienti analisi dello Schiller (2).

Il movimento antivivisezionista si sviluppò in Inghilterra alla metà degli anni 1870 guidato da Frances Power Cobbe. Il governo Disraeli proponeva poco più tardi il primo testo legislativo: il *Cruelty to Animals Act* (1876).

La campagna si estendeva poi ad ogni Paese civile.

«L'antivivisezione è oggi un complesso fenomeno, con molteplici varianti condizionate da singoli contesti nazionali; turbato da divisioni interne e soggetto a tutti i classici rischi dei movimenti di volontariato: dal rigorismo alla

(*) Relazione all'Incontro di Studio promosso della Società Italiana di Scienze Farmaceutiche (S.I.S.F.) e dal Centro Italiano Studi Indagini (C.I.S.I.): «Gli animali nella ricerca biomedica», Roma 4 luglio 1985.

(1) FRENCH R. D., *Animal experimentations: historical aspects*, in *Encyclopedia of Bioethics*, vol. 1, p. 75 ss., the Free Press, N. Y., 1978.

(2) SCHILLER. J., *Claude Bernard and vivisection*, in *Journal of History of Medicine*, 22, 246, 1967.

oligarchia; motivato da una miriade di pulsioni sociali, politiche, psicologiche, dall'antiscientismo al culto evangelico, dal pietismo al semplice amore per gli animali: il suo incerto procedere verso incerti fini sembra condizionato dalla pubblica aspettativa rivolta verso la scienza medica e dalla predicazione scientifica secondo cui la «*sperimentazione negli animali ha per scopo la tutela della salute umana*» (3).

Il movimento è oggi animato da due fondamentali propositi:

a) la giustificazione etica del delicato equilibrio tra protezione degli animali e interessi scientifici;

b) la ricerca di nuove metodologie scientifiche tese a limitare la vivisezione.

Ne è promotore il FRAME (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) con sede in Londra, il cui corrispondente italiano è l'Unione Antivivisezionista italiana con sede in Milano, sorta nel 1924.

III. Gli aspetti filosofici del problema sono stati recentemente analizzati dal Singer (4), che auspica una complessiva revisione del nostro comportamento nei confronti degli animali, tale da illuminare «*the dark face of science*» (Vyvyan) (5).

Di particolare interesse bioetico sono peraltro i problemi di *filosofia del diritto*; l'interrogativo: *do animals have legal rights?*: è stato, pochi anni addietro, riproposto da Rollin, il quale conclude che gli animali sono privi di diritti e sono protetti solo come «proprietà», e all'ulteriore quesito se le leggi contro le crudeltà siano sufficienti a scongiurare il pericolo di esperimenti crudeli lo stesso Rollin (6) risponde ancora «*badly not*» nella misura in cui queste leggi vengono a collisione con i diritti dell'uomo.

«Io dubito pertanto che la questione morale e il benessere degli animali possano indurre specifica legislazione: ciò che è necessario è un cambiamento di rapporti; io dubito ancora che possa essere modificato lo stato legale degli animali, perché gli animali sono esseri comprabili e vendibili, sono proprietà...». Così l'Obrink (7), che dimentica peraltro la non remota schiavitù dell'uomo! Da ricordare comunque che il 1978 fu dichiarato «anno degli animali» dall'UNESCO cui è stata attribuita una *carta dei diritti degli animali* il cui articolo unico recita: *Tutti gli animali nascono uguali alla vita ed hanno gli stessi diritti all'esistenza.*

(3) National Opinion Research Center *Animal Experimentations*: A survey of informations, interests and opinions on the questions among the general public, high school teachers and practicing physicians. Report n. 39, Chicago, 1949.

(4) SINGER P., *Animal Liberation*, Random house, New York, 1975; *Animal Experimentation: philosophical perspectives*, in *Encyclopedia of Bioethics* (cit.).

(5) VYVYAN I., *The dark face of Science*, Michael Joseph, London, 1971.

(6) ROLLIN B.E., *Animal rights and human morality*, Romethens, Buffalo, 1981.

(7) OBRINK K.J., *Are regulations to protect experimental animals adequate?*, in *Progress in Clinical and Biological Research*, vol. 128, Liss Inc., N. Y., 1983.

IV. Il legislatore ha sovente tentato di intervenire, in molteplici Paesi.

La prima specifica legge è il già citato *British Cruelty to Animals Act* del 1976: legge mai sin qui emendata che, tra l'altro, richiede l'uso di anestetici, ad eccezione di quando «la insensibilità possa turbare la significatività dell'esperimento». In pratica, peraltro, tale legge è rimasta solo una presenza declamatoria. Negli USA la legge federale denominata *Animal Welfare Act* (1970) detta norme per la stabulazione, il trasporto e il *maneggio degli animali* ma non prevede controlli sulla natura degli esperimenti, salvo la raccomandazione sull'uso degli anestetici.

Nel 1972, la Germania Federale emana una legge che fa riferimento a metodiche alternative.

Altri Stati europei, compresi i Paesi scandinavi, hanno di recente adottato analoghi provvedimenti legislativi: nel 1974, la Norvegia elabora il suo *Animal Welfare Act*, divenuto legge nel 1977.

In alcuni testi, tutte le specie animali sono incluse nella previsione legislativa; in altri solo i vertebrati e gli animali c.d. a sangue caldo. Negli USA, per esempio, la legge tutela solo i primati non umani, i cani, i gatti, i conigli, le cavie e in genere tutti i domestici viventi in cattività; i ratti e i topi non sono inclusi.

Nel Consiglio d'Europa è in atto la elaborazione di una convenzione che invita al rispetto degli animali i Paesi membri.

E veniamo al nostro Paese. Il problema è contemplato nel c.p. del 1930 (codice Rocco), all'art. 727 (maltrattamento di animali): «*Chiunque incrudelisce verso animali ... è punito con l'ammenda ... Alla stessa pena soggiace chi, anche per solo fine scientifico o didattico, in un luogo pubblico o aperto o esposto al pubblico sottopone animali vivi a esperimenti tali da destare ribrezzo*».

Vengono introdotti così alcuni elementi:

- a) la *pietas* verso gli animali;
- b) la omologazione concettuale fra *sperimentazione e crudeltà*;
- c) il requisito ambientale della pubblicità dell'esperimento;
- d) il requisito «psicologico» della sensazione di «*ribezzo*».

Per questi ultimi aspetti, trattasi di normativa del tutto ambigua. Leggi speciali affrontano solo il problema della vivisezione: così la legge 12 giugno 1931, n. 924; la legge 11 aprile 1939, n. 612; la legge 1 maggio 1941, n. 615; la lettera *i* dell'art. 24 del T.U.L.S. (R. D. 27 luglio 1934, n. 186).

Ed ecco alcuni caratteri della nostra legislazione: gli esperimenti sono riservati ai laureati in medicina e chirurgia e in medicina veterinaria (8); sono eseguibili solo negli istituti e nei laboratori scientifici; impongono

(8) Vanno considerati naturalmente i nuovi laureati in Odontoiatria.

procedure tecniche accurate (Bianchi) (9) e procedure amministrative costantemente disattese (controllo da parte del medico provinciale, registro delle vivisezioni, ecc.).

Straordinariamente lucido è il commento di Obrink (10) su ogni sforzo legislativo: «Qualsivoglia legge sul tema ha sempre qualcosa in comune: pur stabilendo che gli animali debbano essere ben trattati, ben alimentati, bene stabulati, ben protetti anche dal dolore esse contengono quelle *eccezioni* alla regola che consentono ogni esperimento quando necessario ai bisogni della biologia e della medicina».

Di qui la debolezza di ogni legge. È inoltre *essenziale* l'argomento già sottolineato dal Guzzon (11), che parte dalla constatazione come in Italia e altrove *nessun farmaco* può ottenere la necessaria registrazione se non dopo essere stato convenientemente sperimentato sull'animale e «poiché la prima sperimentazione sull'uomo è vietata, *l'esperimento sugli animali risulta talora obbligatorio per legge*».

Così la legge 7 agosto 1973, n. 519 (art. 1, lettera c); la circolare n. 35 del 9 aprile 1975 e i D.M. del 28 luglio e del 25 agosto 1977 che precisano la documentazione scientifica da premettere alla valutazione clinica di nuovi farmaci.

V. E veniamo alla giurisprudenza. Ci è nota solo quella del nostro Paese.

«La vivisezione su cani e su gatti è normalmente vietata salvo che non sia ritenuta indispensabile per esperimenti di ricerca scientifica e non sia assolutamente possibile avvalersi di animali di altra specie. L'animale sottoposto a vivisezione (da praticarsi in anestesia) deve essere sacrificato dopo l'esperimento (e prima che sia cessato l'effetto dell'anestesia) se ricorrono le condizioni indicate dalla legge. Ove l'esperimento sia materialmente condotto in modo difforme alle modalità prescritte, lo sperimentatore incorre nel delitto (o contravvenzione, n.d.a) di cui all'art. 727 c.p. per eccesso colposo del diritto alla ricerca scientifica tutelato dalla Costituzione (art. 9 comma 1) (Pretura di Padova, 18 luglio 1978).

«Gli esperimenti eseguiti a fine scientifico costituiscono reato non quando siano eseguiti fuori dai luoghi all'uopo destinati se bene in luogo pubblico o aperto esposto al pubblico. Un reparto universitario di chirurgia sperimentale non può considerarsi luogo pubblico o aperto al pubblico, in quanto esso è certamente quello destinato al compimento di determinati esperimenti a scopo scientifico.

Le ipotesi di cui all'art. 727 c.p. si realizzano con una condotta specifica ed accompagnata dall'elemento psicologico consistente nella coscienza

(9) BIANCHI P. G., *Animali da laboratorio*, Vallardi, Milano, 1953.

(10) Cit. cfr. ancora dell'A. una nota nel «*Proceedings*» del Convegno sulla sperimentazione nell'Animale, Ginevra, 1983, ed. C.I.O.M.S. 1984.

(11) GUZZON C., in *Bollettino dell'Ordine dei Medici di Padova*, 22, 38, 1979.

e nella volontà di incrudelire contro gli animali (Cass. Sez. VI, 23 maggio 1979) (12).

VI. Come si vede, ancora e solo esercitazioni verbali!

Da ultimo, un breve cenno sui principali progetti legislativi:

- disegno di legge dal Falco (1978);
- proposta di legge di iniziativa popolare n. 4 presentata alla Camera dei deputati il 20 giugno 1979: art. 1: «*la vivisezione ed ogni altra sperimentazione su animali sono vietate su tutto il territorio nazionale*»;
- proposta di legge Fiandrotti (1983), che all'art. 1 riprende la dizione della istanza di iniziativa popolare e che *lodevolmente* prevede stanziamenti e studi per la diffusione di metodiche alternative, proponendo anche uno specifico organo di controllo (art. 5);
- proposta di legge Calonaci (1984) ed altri: modifiche del primo e secondo comma dell'art. 727 c.p. analiticamente descrittiva degli atti di crudeltà;
- proposta di legge Muratore del 1984 ed altre recentissime ivi compreso un d.d.l. del Ministro Degan, dirette ad *aggiornare* la legge del 1931.

a) Allo stato del problema non può essere apoditticamente interdetta la sperimentazione biomedica sugli animali, mentre devono essere previste limitazioni (si consideri il principio delle 3R di Russel e Burch (13) (*Replacement, Reduction, Refinement*) e controlli.

b) È dubbia peraltro la utilità di comitati etici informali (Canada) o stabiliti per legge (Svezia: ove sono composti per un terzo da scienziati, per un terzo da tecnici di laboratorio e veterinari, per un terzo da giuristi) con il compito di garantire la validità scientifica e la correttezza degli esperimenti: la prova offertane è in effetti assai debole anche per la tendenza alla burocratizzazione (Obrink e Wass) (14).

c) D'altronde, ogni regolamentazione legislativa si presta o alla elusione (ove le sperimentatore non sia animato dalla 3S della Newton (15): buona *Scienza*, buon *Senso*, buona *Sensibilità*) o al ricatto (da parte dei soliti ignoti denunciatori). Ne è prova la legislazione italiana sulla vivisezione, che prevedeva Competenze adeguate, Centri adeguati, Controlli adeguati ma

(12) Entrambe le sentenze sono riportate dalla *Rivista Italiana di Medicina legale*, 2, 156,167, 1980.

(13) RUSSEL W. M. S., BURCH R. L., *Principles of Human experimental technique*, Methuen, London, 1959.

(14) OBRINK K. J., WASS L., *Ethical committee for laboratory animal experiments*, in *L'Animal de laboratoire au service de l'homme*, Fond. Merieux, Lyon, 1978.

(15) NEWTON C. M., *Biostatistical and biomedical methods in efficient animal experimentation*, in *Proceeding on the NAS Symposium...*, NAS, Washington, 1977.

che è caduta nel nulla. Chi tra noi ad esempio puntualmente compilava il Registro delle vivisezioni?

d) Secondo una autorevole voce, la nuova disciplina dovrebbe:

1) riaffermare il principio della legittimità della sperimentazione scientifica sull'animale;

2) individuare i soggetti autorizzati alla sperimentazione;

3) prevedere una commissione per l'autorizzazione;

4) imporre l'uso di anestetici, ove possibile;

5) prescrivere poi il sacrificio eutanasico dell'animale;

6) istituire modalità di controllo (Scandellari) (16).

e) È comunque preferibile, ritenendoci paghi della norma penale, non legiferare specificatamente ma introdurre, semmai, il problema in una più generale *disciplina della sperimentazione*. Agevole, per intanto, sembrerebbe operare allargando la portata della nuova disciplina sulla sperimentazione clinica di prodotti farmaceutici (vedi da ultimo l'art. 5 del d.d.l. n. 269 presentato al Senato della Repubblica il 26 ottobre 1983 dai senatori Bompiani ed altri) là dove prevede l'accertamento della sicurezza di un medicinale, preliminarmente alle prove cliniche. Si può così prospettare una dimensione più accettabile delle *esperienze tecnologiche e biologiche condotte su animali*, nel quadro delle direttive della legge 23 dicembre 1978, n. 833.

Evidentemente, il problema non ne verrebbe superato ma avviato a soluzioni serie ed equilibrate.

f) Nella assoluta insufficienza attuale di tecniche alternative (modelli matematici, culture in vitro, ecc.) (17), la sperimentazione nell'animale resta affidata al valore etico dello sperimentatore che dovrebbe costituire il logico coronamento del valore scientifico. Il che, del resto, vale anche per la sperimentazione nell'uomo.

Esaminati i precedenti legislativo-giudiziari, il problema della sperimentazione nell'animale, affrontato oggi anche nel nostro Paese da molteplici proposte di legge sull'onda di una forte tensione emotiva, viene realisticamente ricondotto nel quadro della deontologia e della ricerca scientifica anche in rapporto alla insufficienza delle tecniche alternative.

Mauro Barni

*Presidente della Società Italiana
di Medicina Legale*

(16) SCANDELLARI C., *Ricerca bio-medica e sperimentazione sull'animale*, in *Rivista italiana di Medicina legale*, 2, 498, 1980.

(17) GARATTINI S., nota in *Aggiornamento del Medico*, 7, XXIV, 1984.

MEMBRI DEL COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (*)

Prof. Adriano Ossicini - *Presidente*
Ordinario di Psicologia

Prof.ssa Rita Levi Montalcini
Pres. Onorario

Prof. Giovanni Berlinguer
Vice Presidente
Professore di ruolo di Fisiologia
e Igiene del Lavoro

Prof. Paolo Martelli
Professore Associato -
Direttore Politeia

Cons. Livia Barberio Corsetti
Consigliere di Stato

Prof. Mauro Barni
Ordinario di Medicina Legale

Prof. Paolo Cattorini
Responsabile Dipartimento di Medicina
e Scienze Umane dell'Ist. Scient.
«S. Raffaele» di Milano
Associato di bioetica

Prof. Giovanni Chieffi
Ordinario di Biologia generale

Prof. Ettore Cittadini
Ordinario di Clinica ostetrica
e ginecologia

Prof.ssa Isabella Maria Coghi
Professore Associato di Endocrinologia
ginecologica

Prof. Francesco D'Agostino
Ordinario di Filosofia del diritto

Prof. Giuseppe Dalla Torre
Ordinario di Diritto ecclesiastico

Prof. Luigi De Carli
Ordinario di genetica

Prof. Luigi De Cecco
Ordinario di Clinica ginecologica

Prof. Gianfranco Fegiz
Ordinario di Clinica chirurgica

Prof.ssa Gilda Ferrando
Professore Associato di Istituzioni
Diritto Privato

Prof. Angelo Fiori
Ordinario di Medicina legale

Prof. Carlo Flamigni
Ordinario di Endocrinologia
ginecologica

Prof. Luigi Frati
Ordinario di Medicina sperimentale

Prof.ssa Renata Gaddini De Benedetti
Professore Associato in Psicopatologia
dell'età evolutiva

Prof. Aldo Isidori
Ordinario di Andrologia

Prof.ssa Giancarla Landriscina
Docente di Diritto
e Deontologia medica

Prof. Eugenio Lecaldano
Ordinario di Storia delle Dottrine morali

Prof. Antonino Leocata
Primario Pediatra

Prof.ssa Adriana Loreti Beghè
Professore Associato di Diritto
internazionale

(*) Ai sensi del DPCM 28 marzo 1990 «Istituzione del Comitato Nazionale per la Bioetica», come modificato dai DPCM 10 luglio 1991 e DPCM dell'11 giugno 1992, 9 settembre 1992, 10 settembre 1992 e 5 febbraio 1993.

Prof. Corrado Manni
*Ordinario di Anestesiologia e
rianimazione*

Prof. Fabrizio Menchini Fabris
Professore di ruolo di Andrologia

Prof. Silvio Merli
Ordinario di Medicina legale

Prof. Sergio Nordio
Ordinario di Pediatria

Prof. Rodolfo Paoletti
Ordinario di Farmacologia

Prof. Pietro Rescigno
Ordinario di Diritto civile

Prof. Carlo Romano
Ordinario di Medicina legale

Prof.ssa Giovanna Rossi Sciumè
Associato di Sociologia

Prof. Gaetano Salvatore
Ordinario di Patologia generale

Prof. Elio Sgreccia
Ordinario di Bioetica

Prof. Bruno Silvestrini
Ordinario di Farmacologia

Prof. Sergio Stammati
Ordinario di Diritto pubblico

Prof. Fabio Terragni
Biologo

Prof. Glauco Tocchini Valentini
Biologo

Prof. Umberto Veronesi
*Direttore Generale Istituto Nazionale
Tumori*

Prof. Carlo Augusto Viano
Ordinario di Storia della Filosofia

Sede del Comitato Nazionale per la Bioetica

Via dei Villini, 15 - 00161 Roma

Tелефono: Presidente 44.04.279 - Segreteria 44.04.283 - Fax 44.04.282

Fanno parte della Segreteria la signora Colomba Malerba e il signor Luciano Verduchi

Documenti pubblicati dal Comitato Nazionale per la Bioetica

- *Terapia genica*
- *Definizione e accertamento della morte nell'uomo*
- *Problemi della raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche*
- *Documento sulla sicurezza delle biotecnologie*
- *Bioetica e formazione nel sistema sanitario*
- *Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica sulla proposta di risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali*
- *Donazione d'organo a fini di trapianto*
- *Comitati etici*
- *Informazione e consenso all'atto medico*
- *Diagnosi prenatali*
- *Rapporto al Presidente del Consiglio sui primi due anni di attività del Comitato Nazionale per la Bioetica (13 luglio '90-18 luglio '92)*
- *La legislazione straniera sulla procreazione assistita*

