



*Istituto Superiore di Sanità*

Unità di Bioetica  
Via Giano della Bella, 34  
00162, Roma  
E-mail: segreteria.bioetica@iss.it  
Tel. 0649904022

**Oggetto:**

**Atto n. 72: Schema di decreto legislativo recante modifiche al decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, di attuazione della direttiva 2005/28/CE, adottato in attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano.**

**Camera dei Deputati, Commissione Affari Sociali.**

**Audizione 26 marzo 2019.**

*Carlo Petrini*

*Direttore dell'Unità di Bioetica e Presidente del Comitato Etico, Istituto Superiore di Sanità.*

*Vicepresidente del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici<sup>1</sup>.*

Onorevole Presidente,

Onorevoli Componenti della Commissione Affari Sociali,

Esprimo viva gratitudine per l'opportunità di intervenire.

Infatti, l'articolo 1 (cui lo schema di decreto si riferisce) e l'articolo 2 della legge 11 gennaio 2018, n. 3<sup>2</sup>, riguardano un settore cruciale: le sperimentazioni cliniche sono essenziali per l'avanzamento delle conoscenze nell'ambito biomedico e per individuare nuove terapie.

Esprimerò dapprima alcune osservazioni su quattro punti specifici dello schema di decreto. Successivamente esprimerò alcune considerazioni di carattere generale.

**I) Semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo.**

L'art. 1, lett. b) dello schema di decreto introduce nel decreto legislativo 6 novembre 2007<sup>3</sup> il comma 13b, che affida all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il compito di redigere "Linee guida" a tale scopo, anche con il supporto dell'Infrastruttura di ricerca europea delle biobanche e delle risorse biomolecolari BBMRI. Il Servizio di Coordinamento e Supporto alla Ricerca dell'ISS, in base al regolamento di organizzazione e funzionamento dello stesso ISS, coordina le "attività afferenti la ricerca promossa dalle Infrastrutture costituite dall'Unione Europea in ambito

---

<sup>1</sup> "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici".

<sup>2</sup> Legge 11 gennaio 2018 n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 21 gennaio 2018, n. 25.

<sup>3</sup> Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191. Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 9 novembre 2007, n. 261 - Supplemento ordinario n. 228/1.



*Istituto Superiore di Sanità*

Unità di Bioetica  
Via Giano della Bella, 34  
00162, Roma  
E-mail: segreteria.bioetica@iss.it  
Tel. 0649904022

biomedico e supporta lo sviluppo delle attività di ricerca biomedica e sanitaria a livello nazionale ed internazionale”<sup>4,5</sup>. Pertanto, l’ISS può svolgere efficacemente il ruolo previsto dall’atto ora in esame. Tuttavia, reputo inopportuna l’espressione “linee guida”. Infatti, ai sensi della legge 8 marzo 2017, n. 24<sup>6</sup>, le “linee guida” sono elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto<sup>7</sup> del Ministro della salute (art. 5, comma 1), inserite nel Sistema Nazionale Linee Guida pubblicate nel sito dell’ISS, previa verifica della conformità della metodologia adottata (art. 5, comma 3). Pertanto, si suggerisce di adottare espressioni quali “linee di indirizzo” oppure “standard” in sostituzione all’espressione “linee guida”. Potrebbe essere opportuno precisare che tale documento dovrà essere conforme a quanto disposto dal Garante per la Tutela dei Dati Personali, che il 13 dicembre 2018 ha emanato un provvedimento<sup>8</sup>, poi sottoposto a una consultazione pubblica<sup>9</sup> conclusasi il 12 marzo u.s.

## **II) Studi clinici osservazionali e sperimentazione clinica senza scopo di lucro.**

L’art. 1, lett. c) dello schema di decreto legislativo riguarda un tema cruciale<sup>10</sup>. Il sostegno alla ricerca senza scopo di lucro finalizzata al miglioramento della pratica clinica dovrebbe essere una priorità per il Servizio Sanitario Nazionale.

---

<sup>4</sup> Ministero della Salute. Decreto 2 marzo 2016. Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell’Istituto superiore di sanità, ai sensi dell’articolo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 15 aprile 2016, n. 88.

<sup>5</sup> Istituto Superiore di Sanità. Deliberazione n. 1 del Consiglio d’Amministrazione allegata al verbale n. 24 della seduta del 11 aprile 2018 (Proposta di modifiche al Regolamento di organizzazione e funzionamento dell’ISS approvato con DM 02/03/2016).

<sup>6</sup> Legge 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 17 marzo 2017, n. 64.

<sup>7</sup> Ministero della Salute. Decreto 2 agosto 2017. Elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 10 agosto 2017, n. 186.

<sup>8</sup> Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice. Registro dei provvedimenti n. 497 del 13 dicembre 2018.

<sup>9</sup> Garante per la Protezione dei Dati Personali. Comunicato. Avviso pubblico di avvio alla consultazione sul provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle autorizzazioni generali. (Provvedimento che individua le prescrizioni contenute nelle Autorizzazioni generali nn. 1/2016, 3/2016, 6/2016, 8/2016 e 9/2016 che risultano compatibili con il Regolamento e con il d.lgs. n. 101/2018 di adeguamento del Codice - 13 dicembre 2018. Registro dei provvedimenti n. 497 del 13 dicembre 2018). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 11 gennaio 2019, n. 20.

<sup>10</sup> Ministero della Salute. Decreto 17 dicembre 2004. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini di miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell’assistenza sanitaria. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 22 febbraio 2005, n. 43.



*Istituto Superiore di Sanità*

Unità di Bioetica  
Via Giano della Bella, 34  
00162, Roma  
E-mail: segreteria.bioetica@iss.it  
Tel. 0649904022

Vi è ampia condivisione sull'importanza di riconoscere la possibilità di un eventuale successivo utilizzo dei dati anche a fini di registrazione. Tuttavia, in merito al passaggio "è fatto obbligo per il promotore, in caso di uso per la registrazione, di rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione" pare opportuno rilevare che è improbabile che il promotore di uno studio senza scopo di lucro utilizzi direttamente i risultati a fine di registrazione: è più probabile che i dati siano forniti a terzi. La frase, quindi, dovrebbe essere riformulata: dovrà essere l'azienda privata, che beneficia dei dati raccolti da un promotore no profit, a rimborsare le spese dirette e indirette. Sarebbe, inoltre, opportuno che l'utilizzo a fini "profit" di dati ottenuti da uno studio "no profit" fosse approvata almeno dal comitato etico del centro coordinatore.

Pare opportuno evidenziare anche la necessità di rivedere le definizioni circa gli studi osservazionali. Nella circolare 2 settembre 2002, n. 6<sup>11</sup>, si trovano 3 denominazioni per lo stesso tipo di studi: "studi clinici non interventistici", "sperimentazioni non interventistiche" (un ossimoro: una sperimentazione è tale solo quando prevede un intervento di cui si vuole osservare un effetto) e "studi osservazionali". Il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211<sup>12</sup>, definisce "osservazionale" lo "studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente ad una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici". Anche la successiva determinazione 20 marzo 2008<sup>13</sup> fa riferimento soltanto al farmaco. Nella ricerca, però, sono molto importanti anche altri tipi di studi che, sotto il profilo metodologico, sono classificabili come "osservazionali", per esempio epidemiologici, che non ricadono nella definizione di "osservazionale" stabilita nella normativa. Spesso i comitati etici applicano a tali tipologie di studi i medesimi criteri di valutazione in uso per gli studi osservazionali farmacologici. Di conseguenza, la normativa di settore sui farmaci spesso condiziona in modo improprio anche studi di altri settori.

### **III) Sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche.**

L'art. 1, lett. d) ribadisce che i centri che effettuano sperimentazioni cliniche debbano essere dotati di specifiche risorse professionali di adeguato livello a tutela della validità scientifica dell'attività condotta. Tale richiesta è opportuna. Tuttavia, si deve considerare l'onere che ciò comporta, in combinazione con la clausola di invarianza finanziaria, per le istituzioni non a fini di lucro.

---

<sup>11</sup> Ministero della Salute. Circolare n. 6 del 2 settembre 2002. Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 12 settembre 2002, n. 214.

<sup>12</sup> Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 9 agosto 2003, n. 184 - Supplemento ordinario n. 130.

<sup>13</sup> Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 31 marzo 2008, n. 76.



*Istituto Superiore di Sanità*

Unità di Bioetica  
Via Giano della Bella, 34  
00162, Roma  
E-mail: segreteria.bioetica@iss.it  
Tel. 0649904022

#### **IV) Studi clinici di fase I che documentano di adottare un approccio metodologico a favore della medicina di genere.**

L'ISS, e nello specifico il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci (CNRVF), è particolarmente coinvolto nell'approvazione delle sperimentazioni di fase I. Infatti, sebbene il decreto legge 13 settembre 2012, n. 158<sup>14</sup>, convertito, con modificazioni nella legge 8 novembre 2012, n. 189<sup>15</sup>, abbia trasferito le competenze di autorizzazione delle sperimentazioni di fase I dall'ISS all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in qualità di autorità competente, l'ISS mantiene il compito, che svolge fin dagli anni settanta del secolo scorso, della valutazione tecnico-scientifica dei dossier degli studi di fase I, con modalità indicate nel decreto 27 aprile 2015<sup>16</sup>. Il processo valutativo in base al quale viene stabilita l'ammissibilità della sperimentazione clinica riveste, infatti, un ruolo critico nello sviluppo del farmaco e necessita di specifiche competenze (in materia di qualità del prodotto, farmacodinamica, farmacocinetica, tossicologia preclinica e disegni sperimentali clinici) che sono efficacemente rappresentate presso l'ISS. Ai fini di tale valutazione, il CNRVF si avvale, oltre che di esperti dell'ISS, di una Commissione presieduta dal Presidente dell'ISS e della quale fanno parte rappresentanti dell'AIFA, dell'ISS stesso e tre membri esterni. Si ritiene opportuno, in considerazione della rilevanza della valutazione dei dossier tecnici presentati a supporto delle richieste di ammissibilità alla sperimentazione di fase I, che la futura normativa conservi il virtuoso meccanismo ad oggi consolidato e preveda il mantenimento della stessa, eventualmente ampliandone la composizione e gli ambiti di competenza.

Inoltre, presso l'ISS, è istituito il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, cui la stessa legge 11 gennaio 2018, n. 3, fa riferimento (art. 2, comma 5). L'agevolazione tariffaria per le ispezioni di buona pratica clinica ai centri di fase I che adottano un approccio metodologico di medicina di genere certamente è uno strumento per favorire la ricerca. Tuttavia, ci si può domandare se, rispetto a molteplici altri possibili interventi che potrebbero avere un grande impatto nella promozione della ricerca in Italia, tale agevolazione sia particolarmente incisiva.

#### **V) Considerazioni di carattere generale.**

Le delega data al Governo dall'art. 1 della legge 11 gennaio 2018, n. 3, può essere un'occasione efficace per favorire la sperimentazione clinica in Italia. Forse, con lo schema di decreto ora in esame, l'occasione non è stata completamente colta:

---

<sup>14</sup> Decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158. Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 13 settembre 2012, n. 214.

<sup>15</sup> Legge 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 10 novembre 2012, n. 263 - Supplemento ordinario n. 201.

<sup>16</sup> Ministero della Salute. Decreto 27 aprile 2015. Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana 9 giugno 2015, n. 131.



*Istituto Superiore di Sanità*

Unità di Bioetica  
Via Giano della Bella, 34  
00162, Roma  
E-mail: segreteria.bioetica@iss.it  
Tel. 0649904022

1) È auspicabile che il decreto del Ministro della Salute che, in base all'atto ora in esame, si dovrà adottare entro il 31 ottobre 2019, favorisca le sperimentazioni senza scopo di lucro finalizzate al miglioramento della pratica clinica anche semplificando le procedure per la valutazione presso i comitati etici.

2) Il governo ha scelto, con lo schema di decreto legislativo, di non attuare alcuni criteri di delega, e in particolare i criteri alle lettere a), b), d), e), g), i), l) e m) dell'art. 1, comma 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. Molto, quindi, è ancora incompiuto. Per esempio, la mancata attuazione della lettera e) alimenta incertezze circa i compiti del "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici": non essendo stata operata, mediante decreto, la semplificazione degli adempimenti per la presentazione di domanda per il parere del comitato etico, si potrebbe ritenere che si attenda un intervento dal Centro. Tuttavia, esso non ha un mandato in tal senso.

3) Sebbene i comitati etici siano oggetto dell'art. 2, e non dell'art. 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, mi preme sottolineare, per il ruolo che ricopro, la necessità di attuare i commi 7 e 9 dell'art. 2, relativi ai comitati etici territoriali e ai comitati etici a valenza nazionale, la cui istituzione sarebbe dovuta avvenire entro il 15 aprile 2018. Su questo specifico punto, mi permetto di mettere a disposizione, insieme al testo della mia relazione, due articoli di cui sono autore.

Ringrazio per la cortese attenzione e resto a Loro disposizione per eventuali domande.

*Allegati:*

1 - *What is the role of ethics committees after Regulation (EU) 536/2014? J Med Ethics 2016; 42 (3): 186-188.*

2 - *Petrini C. Are the Italian Ethics Committees ready for Europe? Ann Ist Super Sanita 2018; 54 (4): 270-271.*