

Lezione 11.: Sperimentazioni cliniche

24 ottobre 2012

Prof. Giampaolo Azzoni



FIRST, DO HARM

In the 1940s, US doctors deliberately infected thousands of Guatemalans with venereal diseases. The wound is still raw.

BY MATTHEW WALTER

The injections came without warning or explanation. As a low-ranking soldier in the Guatemalan army in 1948, Federico Ramos was preparing for weekend leave one Friday when he was ordered to report to a clinic run by US doctors.

Ramos walked to the medical station, where he was given an injection in his right arm and told to return for another after his leave. As compensation, Ramos's commanding officer gave him a few coins to spend on prostitutes. The same thing happened several times during the early months of Ramos's two years of military service. He believes that the doctors were deliberately infecting him with venereal disease.

Now 87 years old, Ramos says that he has suffered for most of his life from the effects of those injections. After leaving the army, he returned to his family's remote village, on a steep mountain slope northeast of Guatemala City. Even today, Las Encueras has no electricity or easy access to medical attention. It wasn't until he was 40, nearly two decades after the injections, that Ramos saw a doctor and was diagnosed with syphilis and

gonorrhoea. He couldn't pay for medication.

"For a lack of resources, I was here, trying to cure myself," says Ramos. "Thanks to God, I would feel some relief one year, but it would come back." Over the decades, he has endured bouts of pain and bleeding while urinating, and he passed the infection onto his wife and his children, he told *Nature* last month in an interview at his home.

Ramos's son, Benjamin, says that he has endured lifelong symptoms, such as irritation in his genitals, and that his sister was born with cankers on her head, which led to hair loss. Ramos and his children blame the

US doctors as perpetrators of patients with psychiatric disorders without consent.

United States for their decades of suffering from venereal disease. "This was an American experiment to see if it caused harm to human beings," says Benjamin.

Ramos is one of a handful of survivors from US experiments on ways to control sexually

NATURE.COM
Listen to a podcast about the Guatemala experiments at go.nature.com/1shwv

Although US standards have evolved, the concepts of informed consent and safety still underpin research on humans. How, then, could leading health officials in the United States approve a set of barbarous experiments in the 1940s, in which government physicians intentionally infected hundreds of people in Guatemala with venereal diseases?

The people were labelled volunteers, but evidence suggests that they did not provide consent. And as the News Feature on page 148 shows, records indicate that some of the people exposed to syphilis, gonorrhoea and chancroid subsequently went untreated.

Such recklessness seems abhorrent now, but this is far from an isolated case. In 1941, US physician William Black infected children, including a 12-month-old baby, with the herpes virus. When Black submitted his paper to the *Journal of Experimental Medicine*, it was rejected. Francis Peyton Rous, the journal's editor, told Black that his work was "an abuse of power". Nonetheless, the paper was published soon after by the *Journal of Pediatrics*.

1.

I diritti (e i doveri) in conflitto

I riferimenti costituzionali

Art. 9, 1° comma

La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica.

Art. 33, 1° comma

L'arte e la scienza sono libere e libero ne è l'insegnamento.

Art. 32, 1° comma

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Art. 13, 1° comma

La libertà personale è inviolabile.

Art. 32, 2° comma

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

I due principali nuclei costituzionali

La sperimentazione clinica su esseri umani, in quanto modalità ancora insostituibile per l'avanzamento delle conoscenze e il miglioramento della pratica terapeutica, ha la sua legittimazione in importanti valori tutelati dalla Costituzione, quali la **promozione della ricerca scientifica** (artt. 9 e 33) e la **tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività** (art. 32, 1° comma).

Ma l'attuazione di una sperimentazione clinica ha come condizione necessaria di liceità il previo **consenso specifico, libero ed informato** della persona che vi partecipa. E ciò in conformità ad altri importanti valori di rango costituzionale, quali l'**inviolabilità della libertà personale** (art. 13) e l'**incoercibilità di qualsiasi trattamento sanitario** se non per disposizione di legge (art. 32, 2° comma).

Il consenso informato "si configura quale vero e proprio diritto della persona", "**sintesi** di due diritti fondamentali della persona: quello all'autodeterminazione e quello alla salute" (Corte cost. 438/2008).

**Patto internazionale relativo ai diritti civili e politici,
New York, 19 dicembre 1966 (ratificato dalla L. 25.10.1977, n. 881)**

Art. 7. Nessuno può essere sottoposto [...], senza il suo libero consenso, ad un esperimento medico o scientifico.

**Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea
(entrata in vigore il 1° dicembre 2009)**

Art. 3 *Diritto all'integrità della persona*

1. Ogni persona ha diritto alla propria integrità fisica e psichica.
2. Nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati:
 - a) il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge;
[...]

Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato: un problema aperto

LAVORO ORIGINALE

ANESTESIA FORUM 2009; 2; 0-0

© Mattioli 1885

LA DISCIPLINA GIURIDICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SU ADULTI INCAPACI DI PRESTARE IL LORO CONSENSO INFORMATO

G. Azzoni

Ordinario di Filosofia del diritto e docente di Biodiritto nell'Università di Pavia

1. Ricerca scientifica vs. libertà personale

diritto del ricercatore a realizzare sperimentazioni con esseri umani quale modalità essenziale per lo sviluppo della ricerca scientifica e tecnica

VS.

diritto della persona all'autodeterminazione
(nella forma della libertà personale non coercibile)

“esigenza della ricerca e del progresso scientifico”

VS.

“esigenza della protezione della personalità umana”

2. Doveri del ricercatore vs. doveri del medico

doveri del ricercatore verso ***tutti i pazienti*** attuali ***e futuri***

vs.

doveri del medico verso ***quel*** paziente determinato

3. Collettività vs. individuo

salute come interesse della collettività

vs.

salute come diritto dell'individuo

4. Doveri di solidarietà vs. diritti individuali

doveri inderogabili di solidarietà

vs.

diritti individuali della persona (anche quale paziente)

Art. 2. Cost.

La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale.

5. Diritti alla sperimentazione vs. precauzione

diritto del paziente di partecipare ad una sperimentazione clinica e quindi trarre eventuali benefici da una nuova terapia

vs.

principio di precauzione

Il bilanciamento tra diritti

Nell'ipotesi di conflitto tra diritti di rango costituzionale è necessario un bilanciamento ed è consentita la lesione del diritto "soccombente" ***solo nei limiti in cui è strettamente funzionale*** al ***corretto*** esercizio del diritto "vittorioso"

è necessaria una ***valutazione di proporzionalità*** tra la causa di giustificazione (esercizio del diritto "vittorioso") e la lesione del diritto "soccombente", valutazione che va effettuata in relazione al ***concreto*** atteggiarsi dei diritti in contrapposizione



non esistono diritti o valori "pigliatutto"

La necessità di un approccio phronetico

da un approccio in cui i beni meritevoli si possono tutti realizzare compiutamente
(ideale)



ad un approccio che ricerca nelle singole situazioni concrete il massimo di beni praticamente attuabili
(*phrónesis*, *prudentia*, saggezza pratica)

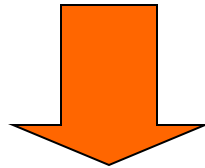
I requisiti del dialogo (segundo H. Paul Grice)

Quantity: né più, né meno di quanto richiesto

Quality: autenticità

Relation: Pertinenza

Manner: lessico, stile di comunicazione



Cooperative Principle:
principio di cooperazione

Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea

CAPO I - DIGNITÀ

Articolo 1 - Dignità umana

La dignità umana è inviolabile. Essa deve essere rispettata e tutelata.

La imbilanciabilità della dignità umana

la «dignità della persona umana non è soltanto un diritto
fondamentale in sé,
ma costituisce la base stessa dei diritti fondamentali»

Spiegazioni relative alla Carta dei diritti fondamentali (2007/C 303/02)

«Objektformel» (Josef Wintrich / Günter Dürig)

Da Immanuel Kant:

Dignità umana come considerazione della persona «sempre anche al
tempo stesso come scopo e mai come semplice mezzo»

Dignità umana e diritti dei pazienti nelle sperimentazioni

Non solo soggetto di sperimentazioni,
ma anche paziente

Non solo paziente,
ma anche persona

Non solo persona autodeterminantesi,
ma anche persona autonoma

2.

La normativa di riferimento

Sperimentazioni cliniche

Una disciplina normativa complessa e frammentaria,
di cui è difficile anche la mera ricostruzione:

fonti di autoregolazione e fonti giuridiche;
fonti nazionali, europee, internazionali;
fonti regolamentari, fonti legislative e fonti costituzionali

lacune e antinomie

Codice di Norimberga (1947): punto 1 (di 10)

1. Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Ciò significa che la persona in questione deve avere capacità legale di dare il consenso, deve essere in grado di esercitare un libero potere di scelta senza l'intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità o altre forme di imposizione o violenza; deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da mettere in posizione di prendere una decisione consapevole e illuminata.

Codice di Norimberga (1947): punto 1 (di 10)

Quest'ultima condizione richiede che prima di accettare una decisione affermativa da parte del soggetto dell'esperimento lo si debba portare a conoscenza della natura, della durata e dello scopo dell'esperimento stesso; del metodo e dei mezzi con i quali sarà condotto; di tutte le complicazioni e rischi che si possono aspettare e degli effetti sulla salute o la persona che gli possono derivare dal sottoporsi all'esperimento. Il dovere e la responsabilità di constatare la validità del consenso pesano su chiunque inizia, dirige o è implicato nell'esperimento. È un dovere e una responsabilità che non possono essere impunemente delegati ad altri.

Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea

Articolo 3 *Diritto all'integrità della persona*

1. Ogni persona ha diritto alla propria integrità fisica e psichica.
2. Nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati:
 - a) il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge;
 - (...)

**Patto internazionale relativo ai diritti civili e politici,
New York, 19 dicembre 1966 (ratificato dalla L. 25.10.1977, n. 881)**

art. 7. Nessuno può essere sottoposto (...), senza il suo libero consenso, ad un esperimento medico o scientifico.

Dichiarazione di Helsinki (1964; ultima revisione: 2008)

WORLD MEDICAL ASSOCIATION: DECLARATION OF HELSINKI
Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964,

and amended by the:

29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975

35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983

41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989

48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa,
October 1996

52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000

53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on
paragraph 29 added)

55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph
30 added)

59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

Linee-guida di buona pratica clinica

Linee-guida di buona pratica clinica della “International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use”.

Tali linee-guida sono state poi recepite, divenendo così norme valide per il diritto italiano (sia pure di livello regolamentare), dal D.M. 15.7.1997 (“Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”).

Convenzione di Oviedo

“Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina”, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997.

“Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica”, 25.01.2005

Codice di deontologia medica

aa. 47-49

Art. 48

La ricerca biomedica e la sperimentazione sull'uomo devono ispirarsi all'inderogabile principio della salvaguardia dell'**integrità psicofisica** e della vita e della dignità della persona.

Esse sono subordinate al **consenso** del soggetto in esperimento, che deve essere espresso per iscritto, liberamente e consapevolmente, **previa specifica informazione** sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di **ritirarsi in qualsiasi momento** dalla sperimentazione.

(...)

Ogni tipologia di sperimentazione compresa quella clinica deve essere programmata e attuata secondo **idonei protocolli** nel quadro della normativa vigente e dopo aver ricevuto il preventivo assenso da parte di un **comitato etico indipendente**.

Art. 49

La sperimentazione può essere inserita in trattamenti diagnostici e/o terapeutici, solo in quanto sia **razionalmente e scientificamente suscettibile di utilità diagnostica o terapeutica** per i cittadini interessati.

In ogni caso di studio clinico, **il malato non potrà essere deliberatamente privato dei consolidati mezzi diagnostici e terapeutici indispensabili al mantenimento e/o al ripristino dello stato di salute.**

(...)

D.Lgs. 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.

La buona pratica clinica

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

Art. 1.2 D.Lgs. 211/2003

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

Art. 1.6. D.Lgs. 211/2003

Gratuità della partecipazione

È fatto divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, ad eccezione delle eventuali indennità per il volontario sano.
(...).

Art. 1.5. D.Lgs. 211/2003

Giustificazione dei rischi

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato

Art. 3.1. D.Lgs. 211/2003

Ruolo “apripista” delle sperimentazioni cliniche riguardo al consenso informato

La necessità del consenso informato s'è estesa progressivamente dalle sperimentazioni cliniche alla pratica medica ordinaria

Consenso informato

La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;

Art. 3.1. D.Lgs. 211/2003

La comunicazione nel consenso informato (1/2)

4.8.6 Il **linguaggio** usato nelle informazioni orali e scritte concernenti lo studio, compreso il modulo di consenso informato scritto, deve essere il più possibile pratico, non tecnico e deve essere comprensibile per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto e per il testimone imparziale, ove applicabile.

4.8.7 Prima che possa essere ottenuto il consenso informato, lo sperimentatore od una persona da lui designata deve lasciare al soggetto, od al suo rappresentante legalmente riconosciuto, tutto il **tempo necessario** e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se partecipare o meno ad esso. A tutte le domande relative allo studio deve essere data una risposta soddisfacente per il soggetto o per il suo rappresentante legalmente riconosciuto.

D.M. 15-7-1997

Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

All. 1 LINEE GUIDA PER LA BUONA PRATICA CLINICA (CPMP/ICH/135/95)

La comunicazione nel consenso informato (2/2)

Pertanto affinché il consenso informato sia considerato validamente prestato, deve essere esplicitato in appositi moduli predisposti a cura della struttura presso la quale viene effettuata la ricerca, (o dal Centro ove opera lo sperimentatore Coordinatore nel caso di sperimentazioni multicentriche), (...), utilizzando termini chiari, semplici e comprensibili, evitando il gergo medico, e illustrando termini tecnico-scientifici eventualmente utilizzati (...).

D.M. 18-3-1998

Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici.

I contenuti del consenso informato (1/4)

Lo **scopo** dello studio.

Il/I **trattamento**/i previsto/i dallo studio e la probabilità di un'assegnazione per **randomizzazione** ad uno dei trattamenti.

Le **procedure** dello studio da seguire, comprese tutte le procedure invasive.

Quegli aspetti dello studio che siano **sperimentali**.

I **rischi** o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il soggetto.

I contenuti del consenso informato (2/4)

I **benefici** ragionevolmente previsti. Qualora non vi è alcun beneficio clinico previsto per il soggetto, il soggetto deve esserne consapevole.

La/e procedura/e o il/i ciclo/i di trattamento **alternativi** che possano essere disponibili per il soggetto ed i loro potenziali benefici e rischi importanti.

L'**indennizzo** e/o il trattamento disponibile per il soggetto nell'eventualità di un danno correlato allo studio.

Che la partecipazione del soggetto allo studio è **volontaria** e che il soggetto può rifiutarsi di partecipare allo studio o può **ritirarsi** dallo studio, in qualsiasi momento, senza alcuna penalità o perdita dei benefici di cui il soggetto ha comunque diritto.

I contenuti del consenso informato (3/4)

Che allo/agli addetti al monitoraggio, o allo/agli addetti alla verifica, all'IRB/IEC ed alle autorità regolatorie sarà consentito l'accesso diretto alla documentazione medica originale del soggetto per una **verifica delle procedure** dello studio clinico e/o dei dati, senza violare la riservatezza del soggetto nella misura permessa dalle leggi e dalle regolamentazioni applicabili e che, firmando un modulo di consenso informato, il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto sta autorizzando tale accesso.

Che le documentazioni che identificano il soggetto saranno mantenute **riservate** e, nella misura permessa dalle leggi e/o dalle regolamentazioni applicabili, non saranno rese pubblicamente disponibili. Se i risultati dello studio vengono pubblicati, l'identità del soggetto resterà segreta.

I contenuti del consenso informato (4/4)

Che il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sarà informato tempestivamente, qualora divengano disponibili informazioni che possano influenzare la volontà del soggetto di continuare la partecipazione allo studio.

La/e persona/e da contattare per ulteriori informazioni riguardanti lo studio ed i diritti dei soggetti che partecipano allo studio e chi contattare nell'eventualità di un danno correlato allo studio.

Le circostanze prevedibili e/o le ragioni prevedibili per le quali la partecipazione del soggetto allo studio possa essere **interrotta**.

La **durata** prevista della partecipazione del soggetto allo studio

Il **numero** approssimativo di soggetti che partecipano allo studio.

Sperimentazione clinica su minori: il consenso

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

- a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);

Art. 4.1. D.Lgs. 211/2003

Sperimentazione clinica su minori: il beneficio diretto

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

d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;

h) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società.

Art. 4.1. D.Lgs. 211/2003

Il Comitato etico (Art. 6. D.Lgs. 211/2003) 1 / 3

1. Il comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.
2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:
 - a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;
 - b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfi quanto previsto dall'articolo 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;
 - c) il protocollo;
 - d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
 - e) il dossier per lo sperimentatore;
 - f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;

Il Comitato etico (Art. 6. D.Lgs. 211/2003) 2/3

- g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'articolo 3;
- h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

Il Comitato etico (Art. 6. D.Lgs. 211/2003) 3/3

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

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

Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato: un problema aperto

LAVORO ORIGINALE

ANESTESIA FORUM 2009; 2; 0-0

© Mattioli 1885

LA DISCIPLINA GIURIDICA DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SU ADULTI INCAPACI DI PRESTARE IL LORO CONSENSO INFORMATO

G. Azzoni

Ordinario di Filosofia del diritto e docente di Biodiritto nell'Università di Pavia

La normativa vigente prima della Direttiva 2001/20/CE (D.Lgs. 211/2003)

Directives for Human Experimentation.

NUREMBERG CODE

1. **The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.** This means that **the person involved should have legal capacity to give consent;** should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, over-reaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. (...)

The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

art. 7. Nessuno può essere sottoposto (...), senza il suo libero consenso, ad un esperimento medico o scientifico.

Il primo testo normativo che tratta le sperimentazioni cliniche su persone maggiorenni, ma incapaci di prestare il loro consenso

“Dichiarazione di Helsinki” (1964)

Emanata dalla WMA (World Medical Association): non ha valore giuridico se non nella misura in cui è richiamata da altre norme giuridiche

Nella sua attuale versione (59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008), **l'art. 27** della “Dichiarazione di Helsinki” prevede **particolari protezioni per i soggetti (fisicamente o mentalmente) incapaci**

1. vi è il consenso informato del rappresentante legale
2. la ricerca ha rischi minimi e minimi inconvenienti
3. la ricerca è intesa a produrre un beneficio per il soggetto o per la popolazione rappresentata dal soggetto
4. la ricerca non può essere attuata su persone capaci
5. non risulta una volontà contraria del soggetto (art. 28)

Dichiarazione di Helsinki: eccezione al principio generale del consenso informato della persona o del suo rappresentante legale

L'art. 29 della Dichiarazione prevede che, se non è disponibile un rappresentante legale, è possibile comunque arruolare la persona se:

1. la ricerca ha rischi minimi e minimi inconvenienti
2. la ricerca è intesa a produrre un beneficio per il soggetto o per la popolazione rappresentata dal soggetto
3. la ricerca non può essere attuata su persone capaci
4. non risulta una volontà contraria del soggetto
5. la ricerca non è dilazionabile
6. la condizione fisica o mentale che impedisce di ottenere il consenso è una caratteristica necessaria della popolazione in studio
7. il protocollo di sperimentazione (approvato dal Comitato Etico) indica le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti di ricerca che si trovino in condizioni tali da renderli incapaci di dare un consenso informato
8. il consenso a rimanere nella ricerca sia ottenuto non appena possibile da parte dello stesso soggetto o dal suo rappresentante legale

Chi può essere il rappresentante legale di un adulto incapace?

Chi siano i rappresentanti legali dipende dalle legislazioni nazionali. Il Regno Unito ha, ad es., una estensione molto ampia di 'rappresentante legale'

In Italia:

1. tutore (nel caso di interdizione)
2. amministratore di sostegno (nell'amministrazione di sostegno)

I congiunti non sono rappresentanti legali.

Anche se il familiare care-giver può essere il migliore interprete degli interessi del paziente incapace

Resta, comunque, il problema della rappresentanza di "diritti personalissimi".

Le Linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali (CPMP/ICH/135/1995)

Recepite, divenendo così norme valide per il diritto italiano (sia pure di livello regolamentare), dal **D.M. 15.7.1997** (che delinea sul punto su un sistema simile a quello della "Dichiarazione di Helsinki").

L'**art. 4.8.15** prevede che **in situazioni d'emergenza**, quando né è possibile ottenere il previo consenso della persona, né è presente un rappresentante legale, comunque è possibile arruolare la persona se (oltre ai requisiti previsti per le sperimentazioni su incapaci con rappresentante legale) concorrono i seguenti tre requisiti:

1. l'arruolamento avviene secondo le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti
2. tale protocollo o altri documenti hanno avuto l'approvazione/parere favorevole documentato del Comitato Etico
3. il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, sia informato il più presto possibile e gli sia chiesto il consenso.

**La normativa introdotta dalla Direttiva 2001/20/CE
(D.Lgs. 211/2003)**

Il consenso informato a partecipare ad una sperimentazione clinica: la definizione legislativa europea

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

La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia.

Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

art. 2 D.Lgs. 24-6-2003 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

Le finalità della Direttiva 2001/20/CE (recepita in Italia dal D.Lgs. 211/2003)

La Direttiva 2001/20/CE ha inteso introdurre, per le persone incapaci, “criteri ancora più restrittivi” di quelli valevoli per le persone capaci richiedendo per l’arruolamento la compresenza di due requisiti necessari:

1. la somministrazione dei medicinali in sperimentazione può avvenire “solo se vi sia motivo di ritenere che tale somministrazione rechi un beneficio diretto ai pazienti superiore ai rischi”;
2. “il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, dato in cooperazione col medico curante”.

Senza indicare alcuna eccezione

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

Per le altre persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i pertinenti requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. **Oltre** a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità **è possibile solo a condizione che:**

- a) **è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto** e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto;

(...)

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

e) la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e **si ricollega direttamente ad uno stato clinico suscettibile di mettere a repentaglio la vita o debilitante di cui l'incapace soffre;**

(...)

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

E le situazioni d'emergenza?

Deryck Beyleveld / Shaun D. Pattinson, (2006)

“In our view, these provisions unequivocally rule out the no consent and deferred consent approaches to emergency research on medicinal products.”

“We also contest the assertion that the ICH guidelines permit an exception to be made to the prior consent requirement of the Clinical Trials Directive.”

I criteri di risoluzione delle antinomie giuridiche

Criterio cronologico, gerarchico e di specialità: conflitto tra criteri (2 vs. 1)

4. Limiti della disciplina regolamentare.

I regolamenti non possono contenere norme contrarie alle disposizioni delle leggi (...).

15. Abrogazione delle leggi.

Le leggi non sono abrogate che da leggi posteriori per dichiarazione espressa del legislatore, o per incompatibilità tra le nuove disposizioni e le precedenti o perché la nuova legge regola l'intera materia già regolata dalla legge anteriore

❓ L'inequivoca e categorica formulazione del D.Lgs. 211/2003, insieme alla sua superiorità gerarchica e alla sua posteriorità cronologica rispetto al D.M. 15.7.1997, devono portare a ritenere che l'**art. 4.8.15** dell'Allegato 1 del D.M. 15.7.1997 sia da considerarsi **abrogato per incompatibilità tra le nuove disposizioni e le precedenti.** ??

Un argomento favorevole all'ipotesi dell'abrogazione

Il primo comma dell'art. 6.1.2.5 ("Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato") dell'Allegato 2 del **D.M. 21.12.2007** ("Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'Autorità competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al comitato etico") prescrive che "Tutte le informazioni relative alla sperimentazione devono essere fornite al soggetto e/o ai genitori/al rappresentante legale, nei casi dettagliati nell'articolo 4 e 5 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211[...], *prima* [corsivo mio] della decisione di partecipare o meno alla sperimentazione e devono essere presentate insieme con il modulo per il consenso informato", **senza alcuna previsione di eccezione riguardo alle situazioni d'emergenza**. E, sempre senza alcuna previsione di eccezione riguardo alle situazioni d'emergenza, l'ottavo comma dello stesso art. 6.1.2.5 prescrive che "In caso di pazienti con incapacità temporanea, deve essere descritta la procedura per ottenere il consenso da parte del rappresentante legale. Tale procedura specificherà che il consenso dovrà essere nuovamente richiesto al paziente quando egli avrà riacquistata la capacità di intendere e quali informazioni gli verranno fornite in quel caso".

“Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina”, fatta a Oviedo il 4 aprile 1997

Gli articoli 5, 6, 16 e 17 della Convenzione disegnano un sistema di garanzie a tutela della persona incapace assai simile a quello della Direttiva 2001/20/CE (e quindi del D.Lgs. 211/2003) per le sperimentazioni cliniche su maggiorenni incapaci:

1. necessità del consenso informato, specifico e scritto del rappresentante legale (o di una autorità, persona o istanza designata dalla legge)
2. i risultati attesi comportano un beneficio reale e diretto per la salute

Non è necessario un beneficio reale e diretto per la salute se

- a) la ricerca contribuisce ad una conoscenza significativa della patologia di cui soffre la persona
- b) la ricerca presenta rischi e inconvenienti minimi

Codice di deontologia medica

Anche il “Codice di deontologia medica” (versione 2006), art. 48 (“Ricerca biomedica e sperimentazione sull’uomo”), non prevede eccezioni alla necessità del consenso del soggetto in esperimento o del suo rappresentante legale (nel caso di soggetti minori, interdetti e posti in amministrazioni di sostegno).

La tutela degli incapaci: il caso della donazione di organi

L. 1-4-1999 n. 91

Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti.

4. *Dichiarazione di volontà in ordine alla donazione.*

(...)

3. Per i minori di età la dichiarazione di volontà in ordine alla donazione è manifestata dai genitori esercenti la potestà. In caso di non accordo tra i due genitori non è possibile procedere alla manifestazione di disponibilità alla donazione. **Non è consentita la manifestazione di volontà in ordine alla donazione di organi** per i nati, **per i soggetti non aventi la capacità di agire** nonché per i minori affidati o ricoverati presso istituti di assistenza pubblici o privati.

Un'importante eccezione alla necessità del consenso del rappresentante legale per la sperimentazione sull'incapace

se non v'è un rappresentante legale, la sperimentazione è soggettivamente lecita se ...

... si configura **stato di necessità** (la partecipazione alla ricerca come condizione necessaria per la terapia) ---> esimente generale

o, più correttamente, **consenso presumibile** (iuris tantum) a fronte di:

necessità ed urgenza della terapia sperimentale, "non rinviabile senza esporre il soggetto a grave rischio"

Un'importante eccezione alla necessità del consenso del rappresentante legale per la sperimentazione sull'incapace (*segue*)

“quando il soggetto è nella *materiale impossibilità* di prestare il consenso (ad esempio: perché in stato di incoscienza) e vi sia l'*urgente necessità*, come *ultima spes* per cercare di salvare il paziente dalla morte o da un danno grave, di tentare la terapia sperimentale; perché in questo caso si può realmente presumere – salvo prova contraria – che il soggetto avrebbe consentito se fosse stato in grado di farlo.”

F. Mantovani, *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, 1974, p. 662.

“questo principio si applica non solo in ipotesi estreme di pericolo di morte, ma anche se si prospetta un danno grave alla salute non evitabile con trattamenti terapeutici conosciuti, sempreché sussista un rapporto di proporzione tra i rischi connessi alla sperimentazione e il pericolo che si vuole evitare”

A. Bellelli, *Aspetti civilistici della sperimentazione umana*, 1983, p. 61.

Un'altra eccezione alla necessità del consenso iniziale alla sperimentazione: studi osservazionali

Lo studio osservazionale in quanto relativo a attività diagnostico-terapeutiche che il paziente riceverebbe comunque, può prescindere dal consenso iniziale (il mancato consenso iniziale all'utilizzo dei dati è ampiamente bilanciato dai vantaggi della ricerca).

Il consenso dovrà essere confermato dal paziente una volta divenuto capace.

Ciò è compatibile anche con una randomizzazione del paziente quando i due trattamenti sono, allo stato dell'arte e in relazione allo specifico paziente, assolutamente equivalenti.

Le prospettive de iure condendo

Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica", STCE n. 195

Firmato dall'Italia il 19/10/2005 ma ancora non ratificato.

Ad oggi ratificato ed entrato in vigore in 7 Stati: Bosnia-Erzegovina, Bulgaria, Georgia, Slovacchia, Slovenia, Turchia e Ungheria.

Il "Protocollo" dedica l'art. 19 alla ricerca su persone in situazione d'emergenza clinica disponendo che le varie leggi nazionali determinino **se, e a quali condizioni** supplementari di protezione, **una ricerca possa essere realizzata in quelle situazioni d'emergenza** nelle quali la persona non è capace (fisicamente e/o giuridicamente) di dare il suo consenso ed è impossibile ottenere in tempo utile il consenso del rappresentante legale, o dell'autorità, o della persona, o dell'organo che, in assenza dell'emergenza, sarebbero chiamati a fornire il loro consenso.

Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica", STCE n. 195

L'art. 19 stabilisce poi alcune condizioni (ulteriori rispetto a quelle previste per la sperimentazione non in situazioni d'emergenza) che devono essere comunque rispettate dalle leggi nazionali:

1. impossibilità di svolgere la ricerca, con efficacia paragonabile, su persone che non si trovino in situazioni d'emergenza;
2. approvazione, da parte dell'organo competente, del progetto di ricerca con specifico riferimento alle situazioni d'emergenza;
3. rispetto di eventuali manifestazioni di volontà anteriori espresse dalla persona coinvolta e portate a conoscenza del ricercatore senza la necessità di particolari ricerche, come l'interrogazione di archivi (es. documento in possesso della persona o dichiarazione di chi la accompagna);
4. beneficio diretto per la persona coinvolta o, in assenza di esso, beneficio per una migliore cura della medesima patologia e, insieme, rischio e fastidio minimi per la persona interessata; * **su cui riserva dell'Italia:** beneficio diretto come condizione necessaria per il coinvolgimento di una persona incapace in una ricerca

Proposte operative

Nel caso di situazioni d'emergenza

Utilizzare, quando praticabile, il **consenso presumibile** (iuris tantum) a fronte di:
necessità ed urgenza della terapia sperimentale, “non rinviabile senza esporre il soggetto a grave rischio”

Nel caso di soggetti incapaci (non in situazioni d'emergenza)

1. Approfondire le possibilità offerte dall'Amministrazione di sostegno
2. Sollecitare il legislatore per un allargamento dei soggetti che possono fungere da rappresentanti legali per il consenso alle sperimentazioni cliniche

Una proposta personale: ampliare l'elenco dei soggetti in grado di fungere da rappresentanti legali ai fini delle sperimentazione

Rappresentanti in grado di rappresentare la volontà del soggetto.

A tale fine, potrebbe essere utile considerare l'elenco dei soggetti che, secondo l'art. 23 della L. 91/1999, sono legittimati a presentare opposizione scritta al prelievo di organi: il coniuge non separato o il convivente more uxorio o, in mancanza, i figli maggiori di età o, in mancanza di questi ultimi, i genitori ovvero il rappresentante legale.

O altro elenco, forse più significativo:

408. Scelta dell'amministratore di sostegno.

(...) Nella scelta, il giudice tutelare preferisce, ove possibile, il coniuge che non sia separato legalmente, la persona stabilmente convivente, il padre, la madre, il figlio o il fratello o la sorella, il parente entro il quarto grado ovvero il soggetto designato dal genitore superstite con testamento, atto pubblico o scrittura privata autenticata

Va aggiunto un articolo 5 bis nel D.Lgs. 211/2003

art. 3 lett. c, L.R. Toscana 25.8.1978 n. 59 (abrogata L.R. 28 ottobre 1998, n. 75, in quanto, per effetto delle disposizioni di cui all'art. 6, comma 1, lett. c) della L. 23.12.1978, n. 833 e dell'art. 125 del D.Lgs. 31.03.1998, n. 112, viene riservata in via esclusiva alla competenza statale la materia concernente la sperimentazione clinica dei medicinali, presidi medico-chirurgici, dispositivi medici)

“La sperimentazione non è consentita (...) sui pazienti le cui condizioni di salute o psicologiche non consentano la richiesta del consenso o non ne garantiscano comunque la libera espressione. In questo ultimo caso la sperimentazione potrà essere autorizzata solo previo consenso del coniuge non separato, o in mancanza, dei figli se di età non inferiore a 18 anni, o in mancanza di questi ultimi, dei genitori e su parere conforme del medico curante;”



N. 3283

DISEGNO DI LEGGE

d’iniziativa dei senatori Ignazio MARINO, CASSON, CHIAROMONTE, AMATI, ARMATO, CAROFIGLIO, CHITI, DELLA MONICA, LEGNINI, Mariapia GARAVAGLIA, MARITATI, MERCATALI e MUSI

COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 26 APRILE 2012

Norme in materia di sperimentazione clinica in situazioni di emergenza su soggetti incapaci di prestare validamente il proprio consenso informato



COMMISSIONE EUROPEA

Bruxelles, 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Proposta di

REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO

**concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la
direttiva 2001/20/CE**

Per quanto riguarda le sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, la direttiva 2001/20/CE non tratta finora il caso specifico in cui, a causa dell'urgenza della situazione, sia impossibile ottenere il consenso libero e informato del soggetto o del rappresentante legale ("sperimentazioni cliniche in situazioni d'emergenza"). Per affrontare tale caso, sono state aggiunte disposizioni specifiche sulle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza, in linea con i documenti di orientamento internazionale esistenti in materia.

Articolo 32

Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere c) e d), all'articolo 30, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile acquisire il consenso informato alla continuazione della sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa e fornire le informazioni relative alla sperimentazione clinica dopo l'avvio della stessa se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:
 - a) non è possibile ottenere il consenso informato preventivo dal soggetto, né fornire informazioni preventive al soggetto a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave,
 - b) non è disponibile un rappresentante legale;
 - c) il soggetto non ha precedentemente sollevato obiezioni note allo sperimentatore;
 - d) la ricerca è direttamente associata a una condizione clinica che impedisce di ottenere il consenso informato preventivo e di fornire informazioni preventive;
 - e) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto.
2. Il consenso informato di cui al paragrafo 1 è acquisito, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:

- a) per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al soggetto;
- b) per quanto riguarda gli altri soggetti, il consenso informato di cui al paragrafo 1 è prestato quanto prima possibile dal rappresentante legale o dal soggetto (a seconda dell'opzione più rapida) e le informazioni di cui al paragrafo 1 sono fornite quanto prima possibile al rappresentante legale o al soggetto (a seconda dell'opzione più rapida).

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è prestato dal rappresentante legale, il consenso informato alla continuazione della sperimentazione viene acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di dare il proprio consenso informato.

Presidenza del Consiglio dei Ministri



Fonte:

http://www.governo.it/bioetica/pareri_abstract/Sperimentazione_clinica_pazienti_28092012.pdf

**LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN PAZIENTI ADULTI O
MINORI CHE NON SONO IN GRADO DI DARE IL
CONSENSO INFORMATO IN SITUAZIONI DI URGENZA**

Approvato il 28 settembre 2012

Pubblicato il 16 ottobre 2012