

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Convegno
**Aspetti etici della ricerca biomedica
e della sperimentazione clinica**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 18 marzo 2009**

ATTI

A cura di
Carlo Petrini (a), Ivana Purificato (b) e Franca Grisanti (c)

*(a) Unità di Bioetica, Presidenza
(b) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
(c) Dipartimento di Tecnologie e Salute*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN
09/40**

Istituto Superiore di Sanità

Convegno. Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 marzo 2009. Atti.

A cura di Carlo Petrini, Ivana Purificato e Franca Grisanti
2009, 67 p. Rapporti ISTISAN 09/40

Il rapporto contiene gli atti del primo Convegno nazionale organizzato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che si è svolto il 18 marzo 2009. Oltre alla presentazione delle molteplici attività che il Comitato Etico ISS svolge dalla sua istituzione, sono stati affrontati, nel corso del Convegno, numerosi temi di rilevanza etica riguardanti la ricerca sull'uomo, non soltanto come sperimentazione clinica, ma anche in altre forme, quali, ad esempio, la ricerca epidemiologica e con campioni biologici. Sono riportati anche contributi brevi presentati alla tavola rotonda che hanno stimolato un interessante dibattito con il pubblico.

Parole chiave: Bioetica; Comitati etici; Sperimentazione umana

Istituto Superiore di Sanità

Meeting. Ethical issues in biomedical research and clinical experimentation. Istituto Superiore di Sanità. Rome, March 18, 2009. Proceedings.

Edited by Carlo Petrini, Ivana Purificato and Franca Grisanti
2009, 67 p. Rapporti ISTISAN 09/40 (in Italian)

The report contains the proceedings of the first national meeting organized by the Ethics Committee of the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy). The meeting was held on March 18th, 2009. Besides the presentation of the various activities the Committee has carried out since its establishment, a number of ethical issues about research on human subject were discussed, in relation not only to clinical trials – both in adults and children – but also to other fields, such as epidemiological research and research with biological samples. Short contributions on issues addressed during a roundtable, which stimulated an interesting debate, are also reported.

Key words: Bioethics; Ethics committees; Human experimentation

Il Convegno è stato organizzato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità.

Per informazioni su questo documento scrivere a: bioetica@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Petrini C, Ivana Purificato I, Grisanti F (Ed.). *Convegno. Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 18 marzo 2009. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/40).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2009

INDICE

Introduzione al convegno

<i>Monica Bettoni</i>	1
-----------------------------	---

Sessione I

Esperienza del comitato etico dell'Istituto Superiore di Sanità	
<i>Dino Amadori</i>	5
Sperimentazione clinica in età pediatrica	
<i>Adriana Ceci</i>	8
Studi clinici con dispositivi medici	
<i>Giuseppe Ruocco</i>	13

Sessione II

Introduzione alla sessione	
<i>Maria Pia Baccari</i>	17
Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato	
<i>Giuliano D'Agnolo</i>	19
Ricerca con soggetti con capacità di consenso o di comprensione ridotta	
<i>Carlo Petrini</i>	26
Aspetti etici della sperimentazione clinica con sostanze d'abuso	
<i>Magí Farré, Simona Pichini, Marta Torrens</i>	39
Donne e sperimentazione farmacologica	
<i>Laura Palazzani</i>	48

Tavola rotonda. Un comitato etico di un'istituzione di ricerca scientifica

Ruolo dell'infermiere nelle sperimentazioni cliniche	
<i>Maria Giuseppe Amato</i>	53
Proposta di una linea guida bioetica per i ricercatori dell'ISS	
<i>Laura Guidoni</i>	57
Significatività clinica e significatività statistica	
<i>Massimo Ciccozzi</i>	62
Ruolo del comitato di bioetica di un'istituzione scientifica: il caso della sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività	
<i>Pietro Panei</i>	64
L'etica è responsabilità	
<i>Rosaria Iardino</i>	66

INTRODUZIONE AL CONVEGNO

Monica Bettoni

Direzione Generale dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Convegno organizzato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è significativo in molti modi.

Innanzitutto, l'attività del Comitato rispecchia l'ampio spettro di argomenti sui quali l'Istituto, per il suo ruolo centrale nella sanità pubblica italiana, ha competenze. Tutti gli argomenti di sanità pubblica vi sono inclusi: avventurarsi in un elenco significherebbe enunciare tutti gli ambiti della moderna biomedicina. La dimensione multidisciplinare, in realtà, è propria di qualsiasi Comitato Etico. La normativa vigente, infatti, prevede che nei Comitati Etici siano rappresentate molteplici competenze: oltre, ovviamente, bioeticisti, è richiesta la presenza di clinici, medici di medicina generale, biostatistici, farmacologi, farmacisti, esperti in materia giuridica e assicurativa, rappresentanti del settore infermieristico, rappresentanti del volontariato per l'assistenza. Tuttavia, presso il Comitato Etico dell'ISS, la multidisciplinarietà deriva non solo dalla varietà delle competenze rappresentate dai membri, ma anche dall'eterogeneità degli argomenti e delle tipologie di studi che vengono valutati. Infatti, molto spesso i Comitati Etici di grandi ospedali, aziende sanitarie, Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico esaminano prevalentemente trial clinici strutturati nel modo loro proprio e regolati da normative vincolanti e molto precise. Il Comitato Etico dell'ISS, invece, si esprime spesso (e forse prevalentemente) su studi osservazionali, epidemiologici e di altri tipi, per i quali la valutazione è meno dipendente da obblighi normativi.

Un altro aspetto significativo riguarda le dimensioni sia nazionali, sia internazionali dell'attività dell'Istituto. L'ISS, infatti, è organo tecnico-scientifico centrale nel servizio sanitario italiano e opera, con la ricerca e con gli interventi, per la promozione della sanità pubblica in Italia. Allo stesso tempo, però, molte attività di ricerca in cui l'ISS è impegnato sono inserite in collaborazioni internazionali. Ciò è, tra l'altro, attestato dal fatto che il Comitato Etico dell'ISS è accreditato non solo presso l'Osservatorio sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'Agenzia Italiana del Farmaco, ma anche presso l'*Office for Human Research Protections* (OHRP) per la valutazione di ricerche finanziate da organismi federali statunitensi.

Il Convegno del Comitato, in occasione del decennale della sua istituzione, suggerisce un'ulteriore considerazione.

Per la diffusione dei Comitati Etici in Italia è stato determinante il decreto ministeriale del 18 marzo 1998 che stabilì "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici". L'istituzione della maggior parte dei Comitati Etici è infatti immediatamente successiva a tale atto ministeriale. Il decreto ministeriale 12 maggio 2006 stabilì poi "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali" e rese necessario, in molti casi, un rinnovamento per conformare la composizione e l'organizzazione alla nuova normativa.

La storia del Comitato Etico dell'ISS ha però radici più lontane. Già nel 1996 infatti fu istituita una prima "Commissione di Bioetica". Sebbene essa fosse nata per rispondere ad esigenze specifiche e contingenti del momento, testimonia un'attenzione dell'Istituto verso i principi di etica che deriva non solo da doverosi adempimenti di legge, ma da una sensibilità diffusa in tutti coloro che svolgono con competenza e professionalità il ruolo di ricercatori.

Infine, il convegno non è soltanto occasione per ripercorrere gli anni passati dell'attività del Comitato Etico. È anche, e soprattutto, uno stimolo per il futuro, con l'auspicio che il rapporto

tra il Comitato Etico e i ricercatori dell'ISS non si limiti ad adempimenti formali di valutazione dei protocolli, ma sia occasione di formazione, di scambio e di soluzione dei problemi etici che l'evoluzione scientifica e tecnologica continuamente pongono.

SESSIONE I

Moderatori: *Angelo Fiori, Simona Pichini*

ESPERIENZA DEL COMITATO ETICO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Dino Amadori*

*Direzione scientifica dell'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola,
Forlì-Cesena*

Il Convegno organizzato dal Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) viene organizzato a dieci anni dalla prima istituzione di questo Comitato (1999) allo scopo di illustrare le attività svolte e sollecitare riflessioni su problematiche nuove o importanti. Fra le tematiche selezionate per la loro criticità vi sono la sperimentazione dei medicinali in età pediatrica, la sperimentazione farmacologica sulle donne, la sperimentazione clinica dei dispositivi medici, la sperimentazione di sostanze psicotrope, le problematiche connesse con la conservazione dei campioni biologici e le banche biologiche il consenso in soggetti con capacità di consenso e/o comprensione ridotta.

Durante questo decennio l'attività dei comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali ha avuto un'evoluzione positiva e ha aiutato il nostro Paese a partecipare in modo consistente alla ricerca biomedica clinica e allo sviluppo di nuovi medicinali.

La sperimentazione clinica dei medicinali è soggetta a una normativa specifica, reperibile sul sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>). Si procede per fasi sperimentali successive, al termine delle quali il nuovo medicinale riceve l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Prima della sperimentazione sull'uomo il nuovo medicinale viene sottoposto a una fase preclinica.

Nel settimo rapporto nazionale sulla sperimentazione(1) clinica in Italia, ultimo resoconto sulle attività di valutazione dei Comitati etici pubblicato dall'AIFA, si può rilevare che dal 2000 al 2007 sono stati rilasciati dai Comitati etici oltre 5000 pareri unici favorevoli di sperimentazioni cliniche dei medicinali. La maggior parte dei pareri riguarda sperimentazioni di fase III, ma è presente un trend di crescita anche per le sperimentazioni di fase I. Più del 90% riguarda le fasce di età adulta, e una buona parte delle sperimentazioni riguarda anche la fascia geriatrica (74%) mentre l'età pediatrica e la fascia adolescenziale rappresentano una parte esigua delle sperimentazioni. Dalle tabelle si rileva che molte sperimentazioni reclutano più fasce di età, come la fascia adulta sino a 65 anni e la fascia geriatrica oltre 65 anni. Le sperimentazioni su antineoplastici sono le più rappresentate mentre le meno rappresentate sono le sperimentazioni su antiparassitari e repellenti per insetti. L'oncologia, con quasi 1400 sperimentazioni, è la patologia largamente più presente nel periodo preso in considerazione. Inoltre circa il 30% delle sperimentazioni non sono a scopo di lucro (no profit) ma vengono sponsorizzate da Ospedali e istituzioni, mentre il restante 70% viene finanziato dall'industria farmaceutica. Anche nelle sperimentazioni no profit gli antineoplastici e immunomodulatori sono molto rappresentati.

Dall'esame di queste attività si può dedurre il ruolo essenziale svolto dai Comitati etici nella ricerca clinica per lo sviluppo di nuovi medicinali e in generale di nuove strategie terapeutiche.

La ricerca clinica è condizione determinante per il conseguimento e il mantenimento di un elevato standard terapeutico e assistenziale. Tale ricerca coinvolge spesso diverse professionalità, come metodologi, biostatistici, data manager, biologi e clinici, favorendone

* Presidente del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità

confronto e collaborazione. Tuttavia gli investimenti in Europa e più ancora in Italia, sono carenti. Nonostante ciò la produzione scientifica è di buon livello, sia quantitativamente che qualitativamente, a testimonianza della professionalità degli sperimentatori. Va notato che il ruolo dell'industria nel finanziamento della ricerca di nuovi strumenti terapeutici, se ben gestito in un regime di trasparenza e affidabilità, potrebbe essere meglio sviluppato.

La storia del Comitato Etico dell'ISS si intreccia con l'evoluzione dei Comitati etici per la sperimentazione clinica a partire dalla Commissione bioetica del Comitato scientifico (1996-1999) di cui facevano parte Rodolfo Paoletti (Presidente), Giovanni Berlinguer, Giorgio Bignami, Francesco Compagnoni, Pietro Crovari, Romano Forleo, Silvia Franceschi, Donato Greco, Agostino Macrì, G Giovanna Morelli Gradi, Laura Guidoni (segretario) all'attuale Comitato Etico, istituito nel 1999 e giunto oggi alla sua terza edizione – (Dino Amadori (Presidente), Maria Grazia Amato, Maria Pia Baccari, Renato Cavaliere, Massimo Ciccozzi, Angelo Fiori, Laura Guidoni (funzioni di segretario), Rosaria Iardino, Agostino Macrì, Salvatore Mancuso, Pietro Panei, Carlo Petrini, Simona Pichini, Carlo Riccardi, Carlo Saraceni, Stefano Vella.

Il Comitato ha il compito di fornire consulenze e pareri sulle attività dell'ISS che richiedono una valutazione etica (compresi finanziamenti esterni e programmi multilaterali), di promuovere la formazione etica del personale dell'ISS, di svolgere le funzioni attribuite ai comitati etici locali per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. Il Comitato Etico dell'ISS è attualmente supportato dalle strutture del Dipartimento Tecnologie e Salute dell'ISS. Il Comitato dispone di un sito web, a cura del Servizio SED, con una parte aperta al pubblico e una parte riservata ai componenti del Comitato (www.iss.it/coet/).

È accreditato come Comitato Etico locale per la sperimentazione clinica dei medicinali presso l'AIFA, in quanto la sua composizione risponde ai requisiti di legge, ha caratteristiche di indipendenza, avendo un presidente esterno e non più del la metà dei componenti interni, ed è costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica dal decreto ministeriale del 18 marzo 1998 (Linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici).

Il Comitato valuta sperimentazioni cliniche dei medicinali di fase II, III e IV in cui l'ISS partecipa in qualità di centro collaborante con centro coordinatore clinico o in qualità di centro coordinatore collaborante con centri clinici. Si fa notare che le sperimentazioni di fase I successiva ai risultati della fase preclinica sono valutate dalla Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I che ha sede presso l'ISS, da non confondersi con il CE dell'ISS <http://www.iss.it/scf1/>. Chi richiede la valutazione può essere un ricercatore ISS coinvolto in indagini di laboratorio o un ricercatore ISS responsabile scientifico dello studio clinico. Inoltre le responsabilità e gli oneri di "promotore" possono essere di un ente esterno o dello stesso Istituto.

Il Comitato ha anche dovuto valutare ricerche finanziate da enti statunitensi quali i *National Institutes of Health* (NIH). Per poter espletare la valutazione ha ricevuto l'accreditamento da parte dell'ufficio federale *Office for Human Research Protections* (OHRP). Infatti le ricerche finanziate da organismi federali USA devono essere valutate da un *Institutional Review Board/Independent Ethics Committee* accreditato presso l'OHRP, pena il blocco del finanziamento.

Il Comitato esamina le richieste che pervengono dalla Presidenza dell'Istituto e tutti i componenti hanno accesso alla documentazione. Tutti i componenti hanno accesso a tutti gli aspetti dei protocolli di ricerca e si esprimono in relazione alla presenza di rischio o disagio dei soggetti coinvolti e alla giustificazione scientifica /clinica della ricerca, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (ricerca biomedica clinica e non clinica) Il Comitato esamina i protocolli, il curriculum dello sperimentatore, il rationale scientifico, le procedure di Consenso,

e include la valutazione delle garanzie relative allo studio e conservazione del materiale biologico.

La richiesta può essere approvata senza prescrizioni, approvata con prescrizioni, rinviata a successiva riunione con richiesta di documentazione integrativa, respinta per mancanza dei requisiti.

Nel corso delle riunioni del 2008 sono state valutate positivamente 23 sperimentazioni. In totale sono state esaminate più di ottanta ricerche ma le richieste sono in numero superiore a causa della necessità, soprattutto per le sperimentazioni cliniche dei medicinali, di valutare gli eventuali emendamenti e di esaminare i rapporti di sicurezza.

Nella Figura 1 sono rappresentate le tipologie delle ricerche valutate e la loro distribuzione, che riflettono la varietà di attività dell'ISS. Si può notare che vengono sottoposte a valutazione ricerche di tipo molto vario, fra cui la parte preponderante riguarda gli studi che comportano l'uso di materiale biologico, ma sono previste anche sperimentazioni cliniche dei medicinali, ricerche che non hanno finalità cliniche, la costituzione di registri, i trapianti e altro.

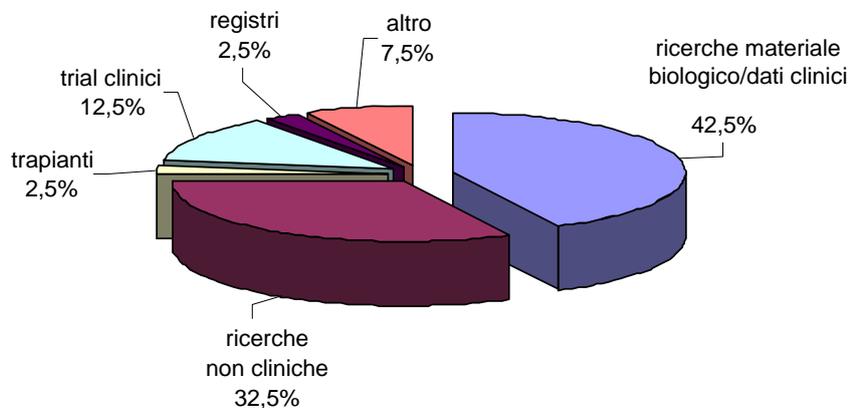


Figura 1. Tipologie di ricerche valutate dal Comitato Etico ISS

La valutazione è attualmente gratuita, date l'esclusività della prestazione nei riguardi dell'ISS. Non si esclude in futuro di prendere in considerazione la possibilità di convenzioni con Enti o Università.

Attraverso l'organizzazione di questo Convegno, oltre a porsi l'obiettivo di divulgare le attività svolte e le esperienze consolidate, il Comitato risponde al compito di formazione nei riguardi dei ricercatori dell'ISS e di altri Enti e dei componenti di Comitati etici che si trovano a valutare varie tipologie di ricerche, incluse quelle in ambiti più sensibili sotto il profilo bioetico.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. *La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia. 7° rapporto nazionale. Rapporto 2008*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco; 2008. p. 116-24.

SPERIMENTAZIONE CLINICA IN ETÀ PEDIATRICA

Adriana Ceci

Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche, Pavia

La sperimentazione clinica in età pediatrica è stata a lungo gravata da preoccupazioni di tipo etico e metodologico connesse alla specificità e vulnerabilità delle popolazioni pediatriche caratteristiche dell'intero arco di sviluppo dal neonato all'adolescente che ne hanno fortemente limitato lo svolgimento.

La sovrapposizione di condizionamenti di tipo economico e regolatorio ha creato una condizione di squilibrio tale per cui i pochi farmaci destinati ai bambini sono risultati anche quelli peggio studiati rispetto all'adulto e quindi utilizzati in condizioni di profonda disuguaglianza e minore sicurezza.

A partire dagli studi condotti sull'argomento nell'ambito del progetto TEDDY*, il Network of Excellence finanziato dalla Commissione Europea per favorire lo sviluppo di nuovi farmaci pediatrici, verrà descritta la condizione corrente della ricerca clinica pediatrica e le prospettive di sviluppo alla luce delle novità legislative in Europa.

Situazione della ricerca pediatrica e dei farmaci registrati per bambini in Europa

Si definisce studio pediatrico una ricerca clinica, destinata o meno alla registrazione di un farmaco, che risponda alle caratteristiche previste dalla normativa vigente in Europa per la sperimentazione clinica, ivi compresa le linee guida pediatriche (1, 2).

Si definisce farmaco pediatrico un prodotto medicinale che riporti nella Scheda tecnica e/o nel Foglio informativo una precisa indicazione pediatrica o dettagliati dosaggi da cui si deduca anche l'età per cui il farmaco è autorizzato (Regolamento Pediatrico).

Dati recenti (3) dimostrano che i farmaci autorizzati per uso pediatrico in Europa sono circa il 30% di quelli autorizzati per l'adulto. Ciò è vero sia per i medicinali autorizzati dall'EMA (*European Medicines Agency*) attraverso una procedura centralizzata che per quelli autorizzati con procedure decentralizzate. La loro distribuzione è molto variabile a seconda dell'ATC (gruppo Anatomico Terapeutico Chimico) e dell'età (nel neonato la percentuale è di poco superiore al 10%). Le carenze principali si osservano per il sistema cardiovascolare, l'oncologia, il Sistema Nervoso Centrale (SNC) incluse le terapie del dolore. Inoltre, esaminando diversi Paesi europei si riscontra una distribuzione disomogenea sia come numero di prodotti autorizzati che come età minima dell'autorizzazione.

Prendendo poi in esame gli studi clinici che sono stati presentati all'atto della registrazione per supportare indicazioni e dosaggi pediatrici (3) si osserva che:

- Per quanto riguarda i farmaci commercializzati con procedura decentralizzata (incluse le procedure nazionali), solo il 19% presenta studi pediatrici registrativi. Ciò significa che

* *Task-force in Europe for Drug Development for the Young* è un network di eccellenza finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del 6° Programma Quadro. Il network è nato nel 2005 e comprende 19 partner da 11 Paesi. Adriana Ceci ne è il coordinatore.

nella stragrande maggioranza dei casi questi farmaci sono stati commercializzati e vengono tuttora utilizzati sulla base di decisioni empiriche derivanti da pratiche cliniche correnti e non da risultati di studi e forti evidenze scientifiche.

- Con la procedura centralizzata i prodotti che presentano gli studi pediatrici aumentano fino al 75% (a dimostrazione che non esistono barriere metodologiche insormontabili) e tutte le fasi sperimentali sono rappresentate inclusi gli studi di PK/PD, atti a definire dosaggi e a prevedere efficacia e sicurezza.

Regolamento pediatrico

Per risolvere la carenza di farmaci pediatrici, il Regolamento Pediatrico (4) prevede che non potranno più essere commercializzati ‘nuovi farmaci’ o effettuate ‘variazioni ed estensioni’ di quelli esistenti e tuttora coperti da brevetto se il dossier di registrazione/variazione non contiene anche i risultati di studi pediatrici appositamente effettuati in *compliance* con un Piano di Indagine Pediatrica (PIP) approvato dal Comitato Pediatrico (*Paediatric Committee*, PDCO) insediato presso l’EMA.

Solo quando la malattia non è particolarmente importante o il farmaco già si prevede che possa essere addirittura pericoloso per il bambino vengono concessi ritardi o deroghe parziali o totali alla presentazione del PIP. A decidere è sempre il PDCO.

Il PIP dovrà essere stipulato tenendo conto delle diverse età pediatriche per le quali l’uso del farmaco è previsto.

Ad oggi sono già più di 300 i farmaci che hanno presentato una richiesta di sviluppo pediatrico e 84 hanno già passato l’esame dell’EMA e del suo Comitato Pediatrico, iniziando il percorso che porterà ad ottenere farmaci pediatrici più sicuri e con migliori evidenze di efficacia (5).

Essi riguardano tutte le aree terapeutiche con particolare riferimento ai settori oncologia e cardiologia (quest’ultimo prima del Regolamento rappresentava il settore più povero con solo il 5% di farmaci pediatrici!). Per ognuno un dettagliato PIP approvato dal PDCO definisce tempi e modi degli studi necessari per attestarne efficacia e sicurezza.

Inoltre, il Regolamento Pediatrico mira a migliorare l’uso di farmaci già esistenti che vengono utilizzati *off-label* (es. farmaci dell’adulto utilizzati nei bambini) e in carenza di studi che ne attestino l’efficacia e la sicurezza.

Sono state infatti predisposte a cura dell’EMA liste di farmaci già in commercio e per i quali è considerato necessario uno sviluppo pediatrico (6-20). Un’analisi (21) dei contenuti di tali liste di bisogni terapeutici ha evidenziato che:

1. sono al momento identificate 14 Aree Terapeutiche per un totale di 443 farmaci di cui 187 autorizzati solo nell’adulto e 256 autorizzati in alcune età pediatriche;
2. il bisogno terapeutico identificato consiste in a) estendere l’indicazione dall’adulto al bambino, b) estendere l’indicazione da una a più età pediatriche, c) autorizzare la molecola in una nuova indicazione, d) autorizzare una nuova formulazione e/o via di somministrazione;
3. per rispondere a queste esigenze bisognerebbe programmare all’incirca 1500 nuovi studi distinti per età e tipologia con prevalenza degli studi di PK e *safety*.

Effetti della nuova legislazione europea sotto il profilo etico

Uno dei principali effetti della nuova legislazione europea è, come si può osservare, l'aumentata previsione del numero degli studi clinici pediatrici. Ne deriva la necessità di valutare quali sono le condizioni e le tutele predisposte affinché tali sperimentazioni si svolgano al più alto livello e con le maggiori garanzie per i bambini che ad esse partecipano.

A questo proposito dal punto di vista legislativo la situazione in Europa si può considerare soddisfacente. Infatti già la Direttiva 20/2001/CE sull'armonizzazione delle procedure europee per la sperimentazione clinica e l'obbligo di seguire le vigenti GCP (*Good Clinical Practices*) stabilisce che la sperimentazione clinica in pediatria 'è un diritto del minore' e anche che 'per questa parte vulnerabile della popolazione' debbano essere assicurate speciali tutele (art. 4).

Tra queste e in aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dalla Direttiva, è previsto che:

- il consenso deve rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- il minore deve ricevere, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;
- lo sperimentatore o lo sperimentatore principale devono tenere in considerazione la volontà esplicita del minore;
- la sperimentazione si svolga solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche sull'adulto;
- il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società.

È richiesto inoltre che le sperimentazioni cliniche siano concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile e che il protocollo sia approvato da un Comitato Etico con specifica competenza anche pediatrica.

Purtroppo a distanza di anni dall'approvazione della Direttiva 20/2001/CE e nonostante essa sia stata trasposta ormai in pressoché tutti i Paesi europei, sul piano pratico molte di queste innovazioni non sono state introdotte.

In particolare una recente indagine condotta da TEDDY (22) per indagare il contesto etico e legale in cui si svolgono le sperimentazioni pediatriche in Europa, ha dimostrato che solo 6 Paesi su 27 hanno introdotto nella loro legislazione una specifica procedura per il consenso e l'assenso del minore prevedendo le condizioni in cui il minore può rifiutare la propria partecipazione alla sperimentazione e un'età minima per cui la volontà del minore diventa rilevante o addirittura prevale su quella dell'adulto che esprime il consenso (genitore o tutore). L'età del 'consenso' del minore può cambiare variando da 12 anni in Spagna, a 15-17 in Danimarca e 7-17 in Estonia.

Inoltre Finlandia, Danimarca, Estonia e Spagna assegnano particolare rilievo alla volontà del minore in via legislativa mentre in altri Paesi, compresa l'Italia, questo specifico punto non è citato nella normativa. In 4 Paesi (Finlandia, Slovacchia, Paesi Bassi e Francia) esistono Comitati Etici esclusivamente riservati ai minori, negli altri paesi le competenze pediatriche vengono richieste di volta in volta.

Conclusioni

La sperimentazione clinica in pediatria è stata per molti anni fortemente ostacolata portando al risultato di favorire un uso ‘non etico’ di farmaci non validati per il bambino e pertanto non sicuri e talora non efficaci.

Il cambiato contesto legislativo e regolatorio sta rapidamente modificando la situazione vigente con la conseguenza che un gran numero di studi clinici pediatrici vengono richiesti e autorizzati.

L’Europa assicura attraverso un valido sistema di regole che si possano svolgere tali sperimentazioni assicurando il massimo livello di protezione e garanzie sul piano del rispetto della volontà e dell’integrità del minore. Per sensibilizzare i responsabili della ricerca (Agenzie Regolatorie, comunità scientifica) sono state di recente emanate delle specifiche ‘Raccomandazioni’ che incorporano tutte le disposizioni etiche internazionali (Convenzione di Oviedo e il suo Protocollo Addizionale). Ciò che resta da fare è stimolare un più ampio dibattito e una maggiore sensibilizzazione di Comitati Etici esistenti favorendo una maggiore penetrazione di questi principi che sono fori e chiari ma anche pieni di intrinseca difficoltà.

Bibliografia

1. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union* L121 (2001), 34-44.
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population*. E11. ICH; 2000. Disponibile all’indirizzo: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA487.pdf>; ultima consultazione 1/12/09.
3. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, Nicolosi A, Sturkenboom M, Neubert A, Wong I. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(11):947-52.
4. European Parliament and Council of European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 Of The European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/. *Official Journal of the European Union* L378 (12.12.2006), 1-19.
5. European Medicines Agency- Paediatric Committee. *Report from the Paediatric Committee on its first anniversary*. London: EMA; 2008 (EMA/PDCO/347884/2008).
6. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Pain*. London: EMA; 2005. (EMA/CHMP/189220/2005).
7. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Rheumatology*. London: EMA; 2005. (EMA/CHMP/234105/2005).
8. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Cardiovascular products*. London:EMA; 2005. (EMA/CHMP/327847/2005).
9. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Chemotherapy products (Part I)*. London: EMA; 2005. (EMA/CHMP/366844/2005).
10. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Immunology*. London: EMA; 2005. (EMA/CHMP/405908/2005).

11. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Epilepsy*. London: EMEA; 2006. (EMEA/377174/2006).
12. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Diabetes type I and II*. London: EMEA; 2006. (EMEA/224688/2006).
13. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Chemotherapy products (Part II) - Supportive therapy*. London: EMEA; 2006. (EMEA/224696/2006).
14. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Migraine*. London: EMEA; 2006. (EMEA/224515/2006).
15. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Anaesthesiology*. London: EMEA; 2006. (EMEA/405166/2006).
16. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Antiinfectious therapy with focus on antimycotics, antivirals (except HIV)*. London: EMEA; 2006. (EMEA/435350/2006).
17. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Asthma and other obstructive chronic lung diseases*. London: EMEA; 2006. (EMEA/439727/2006).
18. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Nephrology*. London: EMEA; 2007. (EMEA/13306/2007).
19. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs – Psychiatry*. London: EMEA; 2007. (EMEA/288917/2007).
20. European Medicines Agency. *Assessment of the paediatric needs - Gastro-enterology*. London: EMEA; 2007. (EMEA/527934/2007).
21. Catapano M, Manfredi C, Paolucci P, Cross H, Verhamme K, Mellado Peña MJ, Grosch-Wörner I, Knibbe C, Ceci A. Recommendation for drug development for children. In: Valverde JL, Ceci A (Ed.). *The EU Paediatric regulation*. Amsterdam: IOS Press; 2009. (Pharmaceuticals Policy and Law 11). p. 1-10.
22. Altavilla A, Giaquinto C, Giocanti D, Manfredi C, Aboulker JP, Bartoloni F, Cattani E, Lo Giudice M, Mellado Peña MJ, Nagler R, Peterson C, Vajnerova O, Bonifazi F, Ceci A. Activity of ethics committees in Europe on issues related to clinical trials in paediatrics: results of a survey. In Valverde JL, Ceci A (Ed.). *The EU Paediatric regulation*. Amsterdam: IOS Press; 2009. (Pharmaceuticals Policy and Law 11).

STUDI CLINICI CON DISPOSITIVI MEDICI

Giuseppe Ruocco

Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, Roma

Con questo evento, l'Istituto Superiore di Sanità ci ha dato l'opportunità di aprire nuovamente un canale di dialogo diretto tra il Ministero e componenti di Comitati Etici, dopo più di due anni da quando la Direzione generale che io guido organizzò due corsi specifici in materia, uno dei quali si svolse proprio in Istituto.

La nostra Direzione Generale ha una costante attenzione nei confronti dei Comitati Etici e, in proposito, si possono ricordare, oltre i corsi citati, le relazioni di rappresentanti dei Comitati alla 1^a Conferenza Nazionale sui dispositivi medici, del giugno 2007 e alla successiva di Cernobbio, nel 2008.

Inoltre è stato curato dalla Direzione l'invio, a tutti i Comitati Etici, di una copia della norma ISO 14155:2005, nella traduzione italiana.

Lasciando – come concordato con l'ing. Velio Macellari – spazio a lui per un intervento più tecnico, mi limito ad un'introduzione che si riferisce alla visione generale dei problemi riguardanti l'attività sperimentale con dispositivi medici, facendo anche cenno alle strategie che l'Amministrazione che rappresento intende mettere in atto nei prossimi mesi e anni.

Ricordo solo che i riferimenti normativi sono costituiti dalle Direttive 90/385/CE e 93/42/CEE, con i rispettivi Decreti Legislativi di recepimento, e da due Decreti Ministeriali (il 2/8/05, relativo alla presentazione dei documenti per la sperimentazione, con la correlata circolare esplicativa 5 dicembre 2007) e il Decreto Ministeriale 12/5/06, che nel regolare l'attività dei Comitati Etici, all'articolo 11 la estende, per quanto applicabile, al settore dei dispositivi medici. Quest'ultimo strumento non è di per sé sufficiente a risolvere tutti i problemi specifici delle indagini cliniche con dispositivi e, pertanto, si rende necessaria una regolamentazione *ad hoc*.

In tal senso ci esprimeremo nelle occasioni di incontro prima ricordate, e ora un'occasione è data dalla necessità di recepire nel nostro ordinamento la Direttiva 2007/47/CE, che sarà completata nei prossimi mesi, subito dopo l'approvazione della Legge comunitaria 2008, attualmente all'esame del Parlamento.

Nel predisporre la delega per il recepimento della direttiva, che già comprende alcuni passaggi specifici riguardanti le indagini cliniche e più in generale la valutazione clinica dei dispositivi medici, abbiamo chiesto una delega più ampia che ci consenta di mettere meglio a fuoco le indagini cliniche con dispositivi, e regolamentare tra l'altro – con successivi decreti ministeriali – l'espressione dei pareri, ad esempio nelle sperimentazioni multicentriche, e definire meglio i tipi di strutture presso i quali si potrà svolgere sperimentazione, a seconda dei tipi di dispositivi in studio.

Proprio dalle modifiche e precisazioni introdotte con la Direttiva comunitaria 47/2007 ci si aspetta, infatti, un incremento del ricorso alle indagini cliniche nei Paesi dell'Unione Europea e non vogliamo farci trovare impreparati.

In tale ambito, stiamo svolgendo anche un'attività preordinata alla predisposizione di un osservatorio ove tutte le indagini cliniche possano essere notificate in via elettronica, in modo da avere un quadro aggiornato e completo di quelle che si svolgono nel nostro Paese, anche in collegamento con la istituendo banca dati comunitaria Eudamed.

È noto che molte perplessità sono state espresse in questi anni, da esperti di indagini cliniche, sul fatto che la sperimentazione con dispositivi aggiunge ai problemi generali (ben richiamati recentemente anche in un articolo nel *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* BIF n. 6/08, e consistenti soprattutto nella scelta dei Paesi di svolgimento, nella selezione dei soggetti coinvolti, che potrebbero non rappresentare la popolazione generale, alla insufficiente presentazione dei risultati negativi, ecc.) delle problematiche specifiche.

Tra queste giova ricordare le difficoltà connesse con la necessità di un training specifico all'utilizzo del dispositivo in sperimentazione da parte dello sperimentatore, e con l'influenza che la curva di apprendimento ha sui risultati sperimentali. Inoltre è difficile adottare modalità di doppio cieco, per motivi etici e pratici. Tra i problemi principali, poi, vi è quello della numerosità del campione (stabilita solo in alcuni casi da norme tecniche) condizionata dall'esigenza di contenere i costi e soprattutto i tempi precedenti l'immissione in commercio, considerato il rapido turnover dei prodotti di questo tipo sul mercato, e nel contempo garantire la significatività dei risultati per quanto riguarda sicurezza ed efficacia del prodotto sperimentato.

Speriamo, con il decreto legislativo attuativo della delega e con i successivi decreti ministeriali, di soddisfare l'esigenza di promuovere la sperimentazione nel nostro Paese, che oggi ci vede partecipare con circa un 5% della quota europea, a fronte di un consumo di dispositivi di circa il 10% del mercato comunitario, ma al contempo di garantire elevati standard di sicurezza.

In questo panorama, prima di chiudere, richiamo all'attenzione dei componenti di Comitati Etici altre due novità che rilevano nel settore.

La prima riguarda la nuova versione della norma ISO 14155 che è in elaborazione (è allo stato di *draft* e dovrebbe vedere la luce tra qualche mese); con questa nuova versione si cerca di superare la diversità di approccio tra i Paesi dell'UE e gli USA (*Food and Drug Administration*, FDA), che ricorre alle GCP (*Good Clinical Practices*) elaborate dalla *International Conference on Harmonisation*.

La nuova versione della ISO 14155 dovrebbe contenere anche novità circa le informazioni che lo sponsor e lo sperimentatore devono fornire al Comitato Etico prima dell'avvio di una sperimentazione, ai fini dell'espressione del loro parere, e durante lo svolgimento dell'indagine clinica.

Inoltre, il *draft* contiene specifiche previsioni per l'ottenimento del consenso informato da parte di categorie di pazienti in condizioni particolari.

Infine ricordo lo sforzo di armonizzazione globale che i principali Paesi e aree mondiali di utilizzo di dispositivi hanno avviato, attraverso la *Global Harmonisation Task Force* (GHTF), che ci vede coinvolti direttamente nello *Steering Committee*.

Il GHTF vede rappresentanti degli USA, del Canada, del Giappone, dell'Australia e dell'UE uniti allo stesso tavolo per elaborare norme e sviluppare principi comuni che possano essere applicati nelle diverse aree.

In questo contesto, uno dei gruppi di studio (SG5) si occupa specificatamente di valutazione clinica, comprese le indagini (SG5 PD N3R7), ed ha avviato la produzione di una serie di documenti reperibili sul sito www.ghf.org.

Una lettura di questi documenti è utile per migliorare e ampliare la comprensione dell'approccio generale alla valutazione clinica dei dispositivi e del ruolo che, in quest'ambito, può essere riservato alle indagini cliniche.

SESSIONE II

Moderatori: *Maria Pia Baccari, Agostino Macri*

INTRODUZIONE ALLA SESSIONE

Maria Pia Baccari

Facoltà di Giurisprudenza, Libera Università Maria SS Assunta, Roma

Desidero in qualità di esperto delle problematiche giuridiche del Comitato Etico dell'ISS, sottrarvi un minuto per sottolineare come, in un tempo e in un mondo quale l'attuale cosiddetto "globalizzato", diventa ancor più necessario trovare una sorta di tavola di principi comuni per migliorare la vita umana. Alla luce delle nuove tecnologie che mutano in continuazione, e per fortuna, si avverte la necessità di trovare risposte alle tante domande che angosciano gli uomini del terzo millennio affinché ci sia una piena tutela dell'uomo e dei cosiddetti "diritti umani", tenendo ben saldi i principi.

Come ha ricordato recentemente Franco Casavola, professore di diritto romano e presidente del Comitato nazionale di Bioetica, occorre immediatamente precisare che i problemi della "bioetica" (penso ai temi che saranno analizzati in questa seduta, ad esempio quelli delle cosiddette "biobanche") verranno alla ribalta dei processi di globalizzazione più di quanto non sia avvenuto sinora.

Questo perché la biologia è la stessa per l'intero genere umano e le vicende della vita e della morte, della salute e della malattia, per la loro "universalità" devono essere governate da una manciata di regole (principi) universali; non possono essere governate da legislatori nazionali che, ciascuno per proprio conto, si incamminano su strade talora incredibilmente opposte o contrastanti, inseguendo più 'mode' che 'modelli' e perseguendo sovente obiettivi che non hanno nulla a che fare con la "vita", con la "ragione", con la "natura", con l'"etica", con la "morale" e con il "diritto".

Il dibattito bioetico non deve chiudersi nei confini di conoscenze, di ideologie, di interessi particolari, o di scelte politiche interne ad elettorati nazionali, ma deve essere disciplinato da regole generali, fondate nei principi.

Si deve trovare una disciplina universale proprio in virtù di quella natura umana alla quale già i giuristi romani si richiamavano e che, in verità, dovrebbero costituire la stella polare dei giuristi di tutti i tempi.

Sui grandi temi della "bioetica" che si sono affacciati imperiosi in questo inizio di millennio occorre confrontarsi coltivando occasioni e luoghi di incontro, perché si trovino soluzioni alla luce dei principi giuridici posti a tutela dell'uomo, affinché Egli (l'uomo, ciascuno e tutti), e non "esso", non sia 'reificato', cioè ridotto ad una *res*.

RACCOLTA DI CAMPIONI BIOLOGICI A FINI DI RICERCA: CONSENSO INFORMATO

Giuliano D'Agnolo

Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita, Roma

Sintesi del documento elaborato dal gruppo di lavoro congiunto tra Comitato Nazionale per la Bioetica e Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita, redatto da Giuliano D'Agnolo, Giovanni Migliaccio e Carlo Petrini (1).

Risorse biologiche e loro importanza per la ricerca

Gli organismi viventi, le loro cellule, e le loro parti replicabili (genomi, plasmidi, DNA, virus) sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Vengono utilizzati in gran numero, come materiali di riferimento viventi, per l'analisi, l'identificazione e la produzione di composti, alimenti e combustibili. Queste risorse biologiche devono essere conservate senza cambiamenti per assicurare la sostenibilità dello sviluppo.

In Italia, attualmente, accanto ad alcuni centri di risorse biologiche organizzati secondo standard internazionali (tali collezioni prendono il nome di Biobanche o Centri di Risorse Biologiche), vi sono collezioni di materiale biologico raccolte da singoli ricercatori, a titolo individuale, all'interno di enti pubblici di ricerca, ospedali, istituti sperimentali dell'agricoltura, centri per la biodiversità, ecc.; in genere si tratta di gruppi molto piccoli e con un basso livello di organizzazione. Le strutture dedicate a questo scopo sono infatti carenti di personale specializzato e di fondi sufficienti per adeguare gli impianti a normative rigorose in modo da garantire la qualità, lo stoccaggio dei campioni in sicurezza, la loro distribuzione e la gestione informatizzata dei dati. L'utilizzo dei campioni conservati inoltre risulta limitato al gruppo di ricerca che ne ha curato la costituzione. L'eccessiva frammentazione fa sì che i costi totali di gestione aumentino drasticamente essendo proporzionali al numero di Biobanche che esistono all'interno della stessa struttura scientifica o della stessa Regione, indipendentemente dal bacino di utenza, come ad esempio nel caso delle cellule staminali da sangue di cordone ombelicale.

I campioni biologici umani sono stati utilizzati da molto tempo nella ricerca sul cancro, in particolare per valutare ipotesi e i biomarcatori identificati negli studi sperimentali. L'avvento delle nuove tecnologie capaci di esaminare lo stato del genoma umano, la sua espressione, la rete complessa di interazioni tra biomolecole e le conseguenze funzionali delle loro alterazioni, ha reso indispensabili i campioni umani per identificare nuovi meccanismi che causano il cancro, che determinano la sua progressione e la resistenza al trattamento.

I Centri di Risorse Biologiche (CRB) sono diventati i pilastri su cui poggiano tre nuovi sviluppi della ricerca:

- a) l'epidemiologia molecolare, che ha l'obiettivo di identificare le cause genetiche e ambientali che causano il cancro nella popolazione generale e nelle famiglie;
- b) la patologia molecolare, che sviluppa una nuova classificazione molecolare dei diversi tipi di tumore e nuove procedure diagnostiche;
- c) la farmacogenetica, che predice la risposta individuale al trattamento.

In futuro, la valutazione corretta dello stato del paziente e delle sue necessità terapeutiche potrà richiedere la determinazione di parecchi parametri molecolari e perciò richiederà la conservazione sistematica di materiali biologici. Queste valutazioni molecolari, con l'aumento della sopravvivenza dei pazienti, diventeranno sistematiche non solo per la diagnosi ma per il follow-up. Questo fatto ci fa ritenere che, in futuro, lo sviluppo dei CRB diventerà raccomandato, se non obbligatorio, nella pratica medica.

Molti tipi di collezioni di materiale biologico sono rilevanti per la ricerca sul cancro (banche di tumori), potendo comprendere depositi di tessuti tumorali ottenuti durante le normali operazioni cliniche, collezioni specializzate sviluppate nel contesto dei trial clinici, collezioni realizzate per studi epidemiologici, depositi di DNA o linee cellulari ottenuti da pazienti con storie ereditarie/familiari di tumori, collezioni di *microarray*, ecc.

Situazione nazionale: Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita

Il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita (CNBBSV), in origine denominato “Comitato Scientifico per i rischi derivanti dall'impiego di agenti biologici”, è stato istituito presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri nel 1992 dall'art. 40 della legge 19 febbraio 1992, n. 142 di attuazione di due Direttive europee:

- Direttiva 90/220/CEE sull'emissione deliberata nell'ambiente di microrganismi geneticamente modificati;
- Direttiva 90/219/CEE sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati.

Il Comitato ha assunto la denominazione di “Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita”, che più adeguatamente riflette la molteplicità dei compiti ad esso attribuiti in linea con il Piano d'azione europeo denominato “Scienze della vita e biotecnologia – una strategia per l'Europa”. Il Comitato, infatti, avvalendosi degli apporti scientifici, professionali e istituzionali dei suoi Membri, è chiamato a supportare il Governo nell'adozione di indirizzi scientifici, economici e sociali su queste materie e a fornire, altresì, idonee linee guida per corrispondere alle indicazioni della Commissione Europea, con specifico riferimento al Piano d'azione europeo sopra citato.

Quale supporto diretto del Presidente del Consiglio dei Ministri, il Comitato ha tra le sue finalità istituzionali quella di assicurare il coordinamento, l'armonizzazione e l'integrazione dei programmi, delle iniziative e delle attività dei Ministeri, degli Enti e degli Organismi pubblici e privati operanti nel settore delle biotecnologie per garantire forme di intervento unitarie e omogenee.

IL CNBBSV ha dato impulso all'adozione, sul territorio nazionale, delle linee guida dell'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) sui CRB pubblicando le “Linee guida per l'istituzione e l'accreditamento delle biobanche” (<http://www.governo.it/biotecnologie>).

I criteri minimi che dovrebbero essere comuni, a livello nazionale, per l'istituzione di biobanche o CRB sono:

1. appartenenza ad un ente pubblico o privato già accreditato a livello regionale o nazionale che dia garanzie di sostenere tale struttura a lungo termine;
2. definizione di un documento programmatico con gli obiettivi della struttura, con riferimento alle specifiche funzioni da svolgere, tipologia del materiale conservato,

- quantità dei campioni previsti, modalità di conservazione dei campioni, modalità di gestione delle informazioni, modalità di trasporto dei campioni;
3. definizione della logistica e locali dedicati con caratteristiche adeguate alle specifiche funzioni;
 4. utilizzo di personale qualificato e dedicato con una formazione specifica alle funzioni da svolgere;
 5. responsabile della struttura con titoli adeguati alle funzioni definite nel documento programmatico, in accordo con la legislazione nazionale per la dirigenza.

L'accreditamento governativo/istituzionale è il riconoscimento di rispondenza a requisiti fissati o da organismi regionali (accreditamento regionale) o da organismi nazionali (accreditamento nazionale). Tali requisiti comprendono parametri relativi alla struttura (leggi sulla sicurezza dei luoghi di lavoro), parametri relativi alla tipologia del personale (requisiti dei titoli del responsabile della struttura e della formazione del personale ai vari livelli) e parametri relativi al sistema qualità.

L'accreditamento professionale riguarda il riconoscimento del livello di professionalità raggiunto e mantenuto dagli operatori di un determinato settore. Viene rilasciato da Enti o Organismi che hanno comunque una relazione funzionale con le strutture accreditate.

Nel documento con il quale i Ministri dell'università e della ricerca dei paesi OCSE hanno concordato l'opportunità di istituire una rete globale dei CRB è stata anche riconosciuta la necessità che i CRB partecipanti alla rete fossero opportunamente certificati, ove possibile da un solo organismo di certificazione nazionale. IL CNBBSV ha predisposto, a tale scopo, le "Linee guida per la certificazione delle biobanche".

La certificazione è la procedura di adeguamento del processo produttivo proprio di ogni particolare struttura a norme nazionali e/o internazionali (tipo norme ISO) che viene verificata e certificata da un organismo riconosciuto dal Ministero dello Sviluppo Economico. La certificazione entra nel merito della verifica del sistema qualità messo in opera dalla struttura e verifica che il sistema organizzativo dia garanzie di processo corrispondenti al modello scelto come riferimento. Non entra nel merito della qualità dell'attività professionale che spetta ai controlli di qualità esterni (che però devono essere presenti per avere la certificazione), e non entra nel merito dell'autorizzazione/accreditamento a svolgere una specifica attività professionale o sanitaria che invece spetta alle autorità locali o nazionali.

Il CNBBSV ha effettuato uno studio di fattibilità per realizzare un sistema di integrazione e consultazione online delle banche di campioni biologici, istituite a scopo di ricerca, (denominato CRB-Net) con l'obiettivo di fornire al Paese e alle comunità scientifiche, mediche e agli studiosi uno strumento efficiente di conoscenza del patrimonio biologico esistente.

Obiettivo di carattere generale del CRB-NET è, fra gli altri, quello di incidere positivamente sull'assetto della ricerca scientifica nazionale del settore e sulle possibilità di applicazione, dotando quest'ultimo di uno strumento in grado di rendere più agevoli i processi di reperimento, elaborazione, circolazione e restituzione delle informazioni relative ai materiali biologici.

Lo studio di fattibilità riguarda in particolare l'obiettivo di implementare, all'interno di un unico sistema informativo nazionale, un procedimento di classificazione attraverso il quale rendere omogenee e funzionali le attività di conoscenza del patrimonio biologico esistente. A tal fine il progetto alla base del presente studio di fattibilità prevede l'integrazione virtuale, attraverso criteri di interoperabilità, dei singoli sistemi informativi specifici oggi esistenti presso i diversi centri presenti nel Paese.

La rete sarà sostenuta e coordinata dalla piattaforma (un sistema bioinformatico *user-friendly*) che l'Istituto Superiore di Sanità realizzerà su incarico del CNBBSV. Per tale ragione il CNBBSV rappresenta, insieme ad Alleanza Contro il Cancro per le banche dei tumori e la

Fondazione Telethon per le banche genetiche, il coordinatore nazionale nell'infrastruttura europea BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*).

Il progetto non prevede una banca unica centrale, anche se le concentrazioni favoriscono la diminuzione dei costi di gestione. La rete di banche ha come finalità la standardizzazione di tutti i procedimenti riguardanti i campioni che possano minimizzare la variabilità scientifica associata agli stessi.

Le istituzioni associate godranno della massima priorità per l'utilizzazione dei servizi della rete, delle sue attività di formazione e di quelle di collaborazione scientifica.

Il rapido avanzamento della ricerca genomica e biomedica e la disponibilità di tecnologie innovative permettono oggi di differenziare le malattie multifattoriali in entità diagnostiche più precise, fattore indispensabile per lo sviluppo della medicina personalizzata, con l'obiettivo di rendere il trattamento più efficace, ridurre gli effetti collaterali, migliorare il disegno dei protocolli clinici, migliorare la prevenzione. Per chiarire l'eziologia delle malattie complesse è necessario avere a disposizione ampie raccolte di campioni biologici e dati epidemiologici, clinici, biologici e molecolari su grandi numeri di pazienti e soggetti sani.

Le biobanche, istituzioni che raccolgono e conservano sangue, DNA, tessuti, cellule e dati, sono numerose in Italia (nel 2008 il Ministero della Salute ne ha censite 240 nei soli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico), e costituiscono un patrimonio di grande rilevanza scientifica ed economica. Le biobanche, le risorse biomolecolari e gli strumenti di analisi molecolare sono, infatti, uno strumento essenziale per la ricerca sulla funzione genica, sui geni associati a malattie, sulle interazioni gene-ambiente, sui geni target per la *drug discovery*, sui biomarcatori per le terapie individualizzate.

Queste istituzioni nazionali, pur se di grande valore e tradizione, soffrono della loro frammentazione, della presenza di regole di accesso diverse, e soprattutto della mancanza di standard comuni di riferimento. Questo spesso impedisce di utilizzare nello stesso studio campioni provenienti da diverse biobanche, elemento indispensabile per raggiungere un'adeguata significatività statistica e per affrontare lo studio delle malattie rare. La conseguenza è la duplicazione di progetti simili, lo spreco di energie e di risorse, la difficoltà di mettere a punto una politica di finanziamenti a lungo termine e di ampio respiro. È concreto quindi il rischio che la commercializzazione dei risultati dell'analisi di queste risorse avvenga fuori dall'Europa. La capacità di sviluppare reti di biobanche è indispensabile anche per disegnare studi strutturati come trial clinici di fase II e III, per la convalida e il trasferimento dei biomarcatori alla terapia.

La costruzione di una infrastruttura italiana che raccolga e coordini le biobanche europee permetterà di sviluppare il potenziale di queste risorse e di facilitare alle istituzioni accademiche e industriali europee l'accesso ai materiali e alle informazioni, grazie alla rilevazione e catalogazione delle risorse esistenti, alla definizione di regole di accesso chiare e condivise, alla promozione degli scambi transnazionali di materiali biologici e dati, allo sviluppo coordinato di risorse e tecnologie, al superamento della frammentazione e allo sviluppo di strumenti di finanziamento.

Le problematiche più rilevanti che l'infrastruttura dovrà affrontare riguardano la standardizzazione dei campioni e dell'informazione, le regole di accesso ai materiali, le questioni etiche e legali, la sostenibilità a lungo termine.

Uno dei problemi più rilevanti, per chi lavora nel settore della ricerca scientifica con materiale biologico, consiste nello stabilire entro quali limiti e con quali modalità sia lecito conservare campioni oltre il tempo necessario per raggiungere lo scopo per cui il campione è stato raccolto, e se sia legittimo utilizzare i campioni anche per scopi diversi da quelli inizialmente individuati. Accade infatti frequentemente che negli istituti di ricerca scientifica si conservino collezioni di campioni biologici che, con il progredire dell'attività di ricerca,

potrebbero risultare utili per nuovi studi. È importante considerare la diversità delle situazioni che si profilano a seconda che i campioni siano stati raccolti (o acquisiti) in forma anonima, oppure depositati in forma anonima (scindendo irreversibilmente il legame tra il campione e i dati relativi al soggetto), oppure ancora identificabili (attraverso codici di protezione).

Il “Gruppo Misto Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita” hanno deciso di offrire una ulteriore “sintesi” sull’argomento, affinché i due Comitati possano esprimere sull’argomento un “parere” che contribuisca al processo di armonizzazione del consenso informato utilizzato dalle biobanche italiane istituite a scopo di ricerca, e che coadiuvi a definire la posizione italiana nell’ambito del progetto europeo BBMRI, avente come obiettivo la realizzazione di una rete europea delle biobanche che adotti procedure standardizzate. Il Gruppo di lavoro, infine, intende proporre un formato che consenta alle persone di esprimere, con il dono di un proprio campione biologico, un atteggiamento di solidarietà verso altre persone attuali, nonché verso le generazioni future.

Molti studi sul consenso informato mettono in evidenza che le persone vogliono in genere controllare se i loro campioni sono utilizzati a fini di ricerca, ma anche che la maggior parte di tali persone è disponibile a donare i propri campioni (2-20). Il modello di consenso informato elaborato dal Gruppo di lavoro rispetta tale volontà, informando il donatore sull’uso che s’intende fare del materiale biologico e delle informazioni ad esso connesse, nonché garantendo allo stesso la correttezza delle procedure adottate al fine della tutela dei dati personali. Il modello di consenso proposto consente di raggiungere un giusto equilibrio tra interesse sociale e tutela dell’informazione personale, non antepoendo gli interessi collettivi agli interessi individuali. Il modello di consenso proposto per la “donazione” non contraddice il rispetto delle indicazioni contenute nelle raccomandazioni italiane e nella Convenzione di Oviedo che all’articolo 2 recita: “L’interesse ed il benessere dell’essere umano debbono prevalere sul solo interesse della società e della scienza” (4).

Si riportano qui di seguito le raccomandazioni del documento:

1. Il Gruppo di lavoro rileva anzitutto che alcune delle questioni discusse sopra possono avere soluzione con opportuni interventi normativi, alla stregua di quanto attuato, ad esempio, dalla Spagna (21), che definiscano giuridicamente le biobanche e la proprietà dei campioni che vi sono conservati.
2. Il Gruppo sottolinea l’esigenza di procedere ad un censimento delle biobanche Centri di Risorse Biologiche, al fine di favorire la programmazione regionale e un coordinamento nazionale.
3. In merito ai contenuti, il Gruppo di lavoro propone che i campioni appartengano al donatore; il principio della gratuità del dono; il divieto di discriminazione personale; il diritto di accesso e controllo dell’interessato sui propri campioni e le proprie informazioni.
4. Il gruppo di lavoro propone delle regole in base alle quali il comitato etico locale può consentire l’utilizzo delle collezioni storiche, quando tale utilizzo non tocchi alcun interesse del donatore in materia di tutela dei dati personali, e sia assicurato l’anonimato, in linea con quanto raccomandato dal Consiglio d’Europa (6).
5. Il gruppo di lavoro sottolinea che: evidenziando il valore sociale della ricerca con campioni biologici non si trascurano i diritti individuali; al contrario, proponendo un adeguato sistema per la tutela dei diritti individuali attraverso il consenso informato, si promuove allo stesso tempo l’interesse sociale.

Bibliografia

1. Gruppo Misto Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita. *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2009. Disponibile all'indirizzo: http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/Consenso_Informato_allegato_Petrini_2009.pdf; ultima consultazione 11/12/09.
2. Presidenza del Consiglio dei Ministri - Comitato Nazionale per la Bioetica. *Parere su una raccomandazione del Consiglio d'Europa e su un documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2006.
3. Salvaterra E, Lecchi L, Giovanelli S, Butti B, Bardella MT, Bertazzi PA, Bosari S, Coggi G, Coviello DA, Lalatta F, Moggio M, Nosotti M, Zanella A, Rebulli P. Banking together. A unified model of informed consent for biobanking. *EMBO Rep* 2008;9(4):307-13.
4. Council of Europe. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human being with regard to the applications of Biology and Medicine*. Oviedo: 1996.
5. Nationaler Ethikat. *Les biobanques destinées à la recherche*. Nationaler Ethikat: Berlin: 2004.
6. Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. *Problèmes éthiques posés par la collection de matériel biologique et les données d'information associées. Avis N° 77*. Paris: Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé; 2003.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Creation and governance of human genetic research databases*. Paris: OECD; 2006.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Pharmacogenetics policy report – opportunities and challenges for health systems*. Paris: OECD; 2007.
9. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance for the operation of Biological Resource Centres (BRCs): general guidelines for all BRCs*. Paris: OECD; 2007.
10. Toccaceli V, Nisticò L. *Promozione di una banca biologica per il progetto GenomeEUtwin: riflessioni etiche e tutela della privacy nella conservazione dei tessuti umani per la ricerca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporto ISTISAN 06/56).
11. Lenoir N, Mathieu B. *Les normes internationales de la bioéthique*. Paris: Presses Universitaires de France; 1998.
12. Payscheng O, Szerman S (Ed.). *A la rencontre de l'éthique: Guide pratique des textes de référence*. Paris: Heures de France; 2006.
13. Jonsen AR, Veatch RM, LeRoy W (Ed.). *Source book in bioethics. A documentary history*. Washington DC: Georgetown University Press; 1998.
14. World Medical Association. *Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki; June 1964 and amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul October 2008*. WMA; 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; ultima consultazione 11/12/09.
15. Hermerén G. Biobanques. In: Hottois G, Missa JN (Ed.). *Nouvelle encyclopédie de bioéthique*. Bruxelles: De Boeck; 2001. p. 97-100.
16. European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. *Ethical aspects of human tissue banking. Opinion No 11*. Brussels: European Commission; 1998.
17. Wendler D. One-time general consent for research on biological samples. *BMJ* 2006;332:544-7.
18. Hoeyer K. Informed consent and biobanks: a population-based study of attitudes towards tissue donation for genetic research. *Scand J Public Health* 2004;32:224-9.

19. Guidoni L. Etica e sperimentazione: nuovi farmaci e radioterapia [abstract]. *Bollettino SIRR* 2004;7 Suppl (2):59
20. Petrini C, Gainotti S. Ethical issues in translational research. In: Moretti F, Romero M, Belardelli F (Ed.). *International Meeting. Needs and challenges in translational medicine: filling the gap between basic research and clinical applications. Istituto Superiore di Sanità. Rome, Italy, October 1-3, 2008. Abstract Book*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (ISTISAN Congressi 08/C7). p. 123.
21. Rey de Espana, Ley147/2007, de 3 Julio, de investigation biomedical. *Boletín Oficial del Estado*, 4 Julio 2007;159:28826-8.

RICERCA CON SOGGETTI CON CAPACITÀ DI CONSENSO O DI COMPrensIONE RIDOTTA

Carlo Petrini

Unità di Bioetica, Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Definizione dell'ambito di lavoro

Il presente contributo riguarda i requisiti di etica da considerare quando si intendano effettuare sperimentazioni cliniche con soggetti le cui condizioni mentali siano tali da non poter comprendere pienamente le informazioni relative al trattamento proposto ed esprimere un consenso sufficientemente consapevole, autonomo e informato.

Non si fa invece riferimento alle disposizioni anticipate, date in condizioni di consapevolezza, per il rifiuto di trattamenti negli stati terminali di malattia.

Non si fa neppure riferimento ad altre situazioni di incapacità di esprimere il consenso, come ad esempio, la sperimentazione in pediatria, dove l'incapacità è dovuta a ragioni differenti (e cioè allo sviluppo ancora in corso) e dove il ruolo decisionale ricade normalmente, salvo casi e condizioni particolari, su chi esercita la potestà genitoriale (mentre, in genere, solo una minoranza di adulti "incompetenti" ha una rappresentante legale).

Il principale problema qui affrontato riguarda la tensione tra due doveri in conflitto: da una parte proteggere i soggetti vulnerabili; dall'altra non negare ai medesimi soggetti la possibilità di ricevere i benefici che potrebbero derivare dalle sperimentazioni. Si analizzano dunque i requisiti di etica da considerare quando si cerchi un bilanciamento accettabile tra tali due esigenze contrastanti. In tale analisi è imprescindibile il riferimento ai diritti fondamentali dell'uomo e ad alcuni tra i valori che la storia del pensiero umano ci propone. In questo senso, se il termine "bioetica" è stato coniato nel 1970 (1), è riduttivo affermare che la bioetica sia nata in quel momento: essa affonda le radici nel plurisecolare sviluppo della cultura umana. Esso è un inestimabile patrimonio che non può e non deve essere ignorato.

Documenti di riferimento

Negli ultimi decenni, e specialmente dalla metà del Novecento, vi è stata, da parte di autorevoli istituzioni nazionali, internazionali e sovranazionali, una molto abbondante produzione di documenti riguardanti la sperimentazione clinica, la tutela dei soggetti che vi partecipano, il consenso informato. Se ne offre qui una selezione, nella quale si è cercato di includere i più significativi e quelli più utili come strumenti operativi, con riferimento specifico ai soggetti affetti da demenza. I documenti comprendono:

- dichiarazioni, convenzioni, trattati e altri documenti analoghi (eventualmente con le relative leggi di recepimento, ove esistenti);
- codici deontologici;
- linee guida;
- normative nazionali specifiche;
- pareri di Comitati Nazionali di Bioetica.

Per quanto riguarda dichiarazioni, convenzioni, trattati e altri documenti internazionali si segnalano in particolare:

- *The Nuremberg Code*
(Nuremberg Military Tribunal, 1946) (2);
- *Helsinki Declaration*
(World Medical Association, 1964-2008) (3);
- *Recommendation n. R(90) 3 of the Committee of Ministers to member States concerning medical research on human beings*
(Consiglio d'Europa, 1990) (4).
- *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products*
(World Health Organization, 1995) (5).
- *Good clinical practice: consolidated guideline*
(International Conference on Harmonisation, 1996) (6), recepita in Italia con il decreto 15 luglio 1997 (7).
- *Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine*
(“Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina”) (Consiglio d'Europa, 1996) (8), ratificata in Italia con la legge 28 marzo 2001 n. 145 (9) (a tutt'oggi la legge, approvata dal Parlamento, non è stata depositata dal Governo Italiano presso il Segretariato Generale del Consiglio d'Europa. La legge non è quindi in vigore. La Convenzione costituisce tuttavia un riferimento importante e ampiamente condiviso per la bioetica).
- *Additional protocol on the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Biomedical Research*
(“Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina riguardante la ricerca biomedica”) (Consiglio d'Europa, 2004) (10).
- *Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano*
(Parlamento Europeo, Consiglio dell'Unione Europea, 2001) (11), recepita in Italia con il decreto legislativo 24 giugno 2003 n. 211 (12).
- *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*
(“Linee guida internazionali per la ricerca biomedica che coinvolge soggetti umani”) (Council for International Organizations of Medical Sciences, 2002) (13);
- *Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*
(Commissione Europea, 2005) (14), recepita in Italia con il decreto legislativo 6 novembre 2007 n. 200 (15).
- *Universal declaration on bioethics and human rights*
(United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO, 2005) (16).

- *Report of the International Bioethics Committee (IBC) on consent* (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO, 2008) (17).

Doveroso è anche il riferimento ai codici deontologici, e specialmente, in Italia, al “Codice di deontologia medica” della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri (18).

Il problema della partecipazione di soggetti cosiddetti “vulnerabili” è affrontato nei documenti ora citati, che però di riferiscono anche a molte altre problematiche più ampie, e non solo al problema qui in esame. È quindi utile fare riferimento anche a documenti più specifici, riconducibili alle altre tre tipologie.

Per quanto riguarda le linee guida si segnalano in particolare:

- *The ethical conduct of research in mentally incapacitated* (Medical Research Council, Regno Unito, 1991) (19).
- *Guidelines for assessing the decision-making capacities of potential research subjects with cognitive impairment* (American Psychiatric Association, USA, 1998) (20).
- *Guidelines for researchers and for research ethics committees on psychiatric research involving human participants* (Royal College of Psychiatrists, Regno Unito, 2000) (21).
- *Position statement. Informed consent for research on human subjects with dementia* (American Geriatrics Society, 2007) (22).
- *Ethical issues in dementia research (with special emphasis on “informed consent”)* (Alzheimer’s Association, 2007) (23).

Per quanto riguarda le normative nazionali, si segnala specialmente il “Mental Capacity Act” inglese (2005) (24).

Per quanto riguarda i pareri di Comitati e Commissioni Nazionali di Bioetica si segnalano in particolare:

- *Belmont report* (National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979) (25).
- *Informazione e consenso all’atto medico* (Comitato Nazionale per la Bioetica, 1992) (26).
- *Avis sur l’éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain. Rapport* (Comité Consultatif National d’Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé, 1993) (27).
- *Research involving persons with mental disorders that may affect decisionmaking capacity* (National Bioethics Advisory Commission, USA, 1998) (28).
- *Avis n. 14 du 10 décembre 2001 relatif aux “Règles éthiques face aux personnes atteintes de démence”* (Comité Consultatif de Bioéthique de Belgique, 1998) (29).

Contesto e sua evoluzione storica

Come si è detto nella premessa, si fa qui riferimento specificamente al caso della sperimentazione clinica, pur nella consapevolezza che il problema del consenso informato in tale ambito è inestricabilmente intrecciato con il tema del consenso informato ai trattamenti medici più in generale. Un esempio autorevole sull'intreccio tra il consenso informato riferito specificamente alla sperimentazione e il consenso in generale (e sulla rilevanza del primo per il secondo) può essere trovato nella Costituzione italiana. È ben noto l'articolo 32: "La Repubblica tutela la salute come diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad 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". Nel "Progetto di Costituzione" l'attuale articolo 32 aveva numero 26, nel quale si leggeva: "La Repubblica tutela la salute, promuove l'igiene e garantisce cure agli indigenti. Nessun trattamento sanitario può essere reso obbligatorio se non per legge. Sono vietate le pratiche sanitarie lesive della dignità umana". Sebbene non esplicitato, è evidente il riferimento dell'articolo 26 del "Progetto di Costituzione" al tema delle sperimentazioni lesive dei diritti umani, notoriamente drammatico negli anni della stesura della testo.

Considerando lo sviluppo storico dei documenti, è evidente un'evoluzione.

Il "Codice di Norimberga" è molto esplicito nell'escludere dalle sperimentazioni i soggetti incapaci di esprimere un valido consenso. Esso esclude anche la possibilità di ricorrere al consenso "surrogato" da parte di rappresentanti. Fin dall'articolo 1 si afferma infatti: "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 il libero arbitrio 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 cosciente e illuminata" (2). Il "Codice di Norimberga", nato sotto la spinta delle gravissime violazioni dei diritti umani compiute negli anni precedenti, anche durante sperimentazioni cliniche, è dunque molto esplicito nell'escludere dalle sperimentazioni i soggetti incapaci di dare un valido consenso.

Con il tempo si sono poi progressivamente introdotte condizioni che, nel rispetto di adeguate garanzie, non escludano i soggetti incapaci di esprimere il consenso dalla possibilità di partecipare a sperimentazioni. Infatti, come per altre categorie cosiddette "vulnerabili" (come i bambini, gli anziani e, per motivi assai diversi, le donne in età fertile), l'esclusione dalla partecipazione certamente protegge dagli inevitabili rischi connessi alla sperimentazione, ma allo stesso tempo esclude intere categorie dalla possibilità di trarre i potenziali vantaggi derivanti dalla sperimentazione stessa. L'esclusione comporta, tra l'altro, il fatto che per tali categorie si utilizzino farmaci o dispositivi di cui si hanno informazioni soltanto riferite a popolazioni diverse. Emblematico in questo senso è il caso della pediatria: fino ad anni recenti tutte le informazioni che derivano dalla sperimentazione (efficacia, metabolismo, sicurezza, ecc.) erano in realtà riferite a soggetti adulti.

Si riconosce nel cosiddetto *Belmont Report* una tappa significativa nell'evoluzione del modo di gestire la possibilità di includere categorie "incompetenti" o, più in generale "vulnerabili" in sperimentazioni cliniche. Nel rapporto si afferma che "si determina un'ingiustizia quando sono negati, senza una buona ragione, alcuni benefici a cui una persona ha diritto" ("an injustice occurs when some benefit to which a person is entitled is denied without a good reason") (25).

Sorgono però due problemi principali, che possono essere individuati, per esempio, nell'articolo 28 della nuova versione della "Dichiarazione di Helsinki": "Quando un potenziale

soggetto di ricerca che è considerato incompetente è in grado di dare l'assenso a decisioni riguardanti la partecipazione alla ricerca, il medico deve ottenere tale assenso in aggiunta al consenso del rappresentante legalmente autorizzato. Il dissenso del soggetto potenziale deve essere rispettato" ("When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected") (3). I due problemi sono:

- stabilire, nei limiti del possibile, se il soggetto sia in grado di esprimere un valido consenso;
- individuare delle forme di rappresentanza legale pienamente valide, ma anche efficaci.

Sebbene con alcune difficoltà, è possibile individuare strumenti operativi per gestire tali due problemi. Il primo può essere affrontato servendosi di adeguati test neuropsicologici che, pur basandosi anche su parametri qualitativi, permettono di adottare schemi sufficientemente standardizzati. Il secondo può essere affrontato con istituti, come l'amministratore di sostegno, che hanno una piena valenza legale, pur limitata nella durata e nell'ambito di applicazione (ed in questo avendo quindi un impatto molto meno incisivo dei tradizionali strumenti dell'interdizione e dell'inabilitazione, che espropriano completamente il soggetto dalla gestione operativa dei suoi diritti, fatta eccezione per quelli cosiddetti "personalissimi"). Come si è detto, il presente contributo vorrebbe approfondire non tanto gli strumenti operativi, quanto i principi di riferimento e le condizioni che legittimano le sperimentazioni con soggetti affetti da demenza: pertanto, per gli strumenti operativi riferiti ai due problemi citati (rispettivamente: test e rappresentanza legale) si rimanda ad un testo pubblicato nella stessa collana del presente volume (30). Ci si limita qui ad osservare come, purtroppo, spesso entrambi i problemi siano sottovalutati: valide procedure per l'acquisizione del consenso da parte dei soggetti candidati a partecipare a ricerche sono spesso completamente omesse o gestite in modo frettoloso (31) e la responsabilità delle scelte viene lasciata ricadere su figure che certamente è doveroso coinvolgere (familiari, badanti, persone affettivamente vicine), ma che, legalmente non ne hanno titolo (32).

Non potendo esaminare singolarmente ciascuno dei documenti precedentemente citati, si dedicheranno qui alcuni cenni soltanto a due tra i documenti più recenti, e si cercherà di sintetizzare in modo schematico quanto emerge dall'analisi complessiva di tutti i documenti.

Il primo dei due documenti recenti su cui ci si vuole qui soffermare è il "Mental Capacity Act" (24) britannico, approvato nel 2005 ed entrato in vigore nell'ottobre 2007. Si tratta di un ampio testo che, sostituendo la precedente "common law", fornisce un quadro legale per trattare con soggetti di età superiore a sedici anni che non hanno capacità di prendere decisioni e di agire autonomamente. Alcuni aspetti di tale normativa destano perplessità (in particolare per quanto riguarda i casi di "fine vita") (33, 34). Essi esulano però dal tema qui trattato. Per l'ambito specifico della sperimentazione clinica nelle situazioni di "incapacità" il "Mental Capacity Act" offre un utile riferimento per affrontare la problematica nel suo complesso. Il "Mental Capacity Act" regola le scelte pratiche che possono essere prese in vece di soggetti incapaci di decidere per se stessi, come le condizioni di demenza, di infermità mentale, di danno cerebrale, di disabilità nell'apprendimento. Copre un'ampia gamma di situazioni, che spaziano da piccole scelte dell'ordinario quotidiano (come, ad esempio, la scelta del cibo o del vestito) a scelte di grande rilevanza e responsabilità (come, ad esempio, la scelta delle cure sanitarie, del luogo di vita, della gestione delle proprietà): riguarda dunque sia aspetti sanitari, sia altri aspetti. La sperimentazione clinica nei suoi vari aspetti (e quindi anche nel caso di coinvolgimento di persone incapaci di esprimere il consenso, è regolamentata anche da alcune parti di "The Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004" (35). Le due normative presentano alcune sovrapposizioni e incongruenze, rendendo talvolta difficoltosa

l'applicazione. Senza entrare nei dettagli, è però interessante enucleare alcuni concetti fondamentali enunciati nel "Mental Capacity Act", in particolare per quanto riguarda la necessità di:

- considerare una persona come capace finché non si dimostra il contrario.
- non trattare una persona come incapace di prendere decisioni finché non si sono provati tutti i possibili modi per aiutarlo.
- non trattare una persona come incapace di prendere decisioni per il solo fatto che le sue decisioni non sembrano sagge.
- agire sempre per il migliore interesse delle persone senza capacità e scegliere gli interventi da cui ci si attende il migliore risultato clinico.
- prima di agire per conto di una persona, valutare se si possa raggiungere l'obiettivo in un modo meno restrittivo.
- mettersi nella posizione della persona e domandarsi ciò che essa vorrebbe se avesse capacità.
- considerare i pareri dei parenti e delle altre persone che conoscono bene il soggetto.
- scegliere l'alternativa meno intrusiva.

È dunque particolarmente forte il richiamo al fatto che il presupposto iniziale con cui si deve trattare una persona è che questa sia capace di intendere, e si debba dimostrare l'eventuale incapacità: non è accettabile la prospettiva inversa, e cioè presumere che una persona sia incapace per poi dimostrare l'eventuale incapacità. Il "Mental Capacity Act" raccomanda inoltre di non basarsi su criteri di giudizio soggettivi: il fatto che un soggetto prenda decisioni che, sulla base delle proprie convinzioni, sembrano non sagge non implica necessariamente che la capacità decisionale di tale soggetto sia offuscata.

Si noti inoltre che il "Mental Capacity Act" è molto rigoroso nello stabilire la necessità di una rappresentanza anche giuridicamente valida che possa sostituirsi nell'esprimere il consenso a chi non è in grado di comprendere, scegliere e manifestare la scelta. A questo proposito il *Department of Health* inglese ha pubblicato una precisa linea guida su caratteristiche e ruoli dei "personal consultee" e dei "nominated consultee". (36)

Una prospettiva analoga è proposta nel "Report of the International Bioethics Committee (IBC) on consent" dell'UNESCO (17). Il documento dell'UNESCO approfondisce i principi enunciati negli art. 6 e 7 della "Dichiarazione Universale sulla Bioetica ed i Diritti Umani" approvata il 19 ottobre 2005 (16) Il documento dell'UNESCO è ampio e riguarda molteplici circostanze e condizioni, dall'infanzia alla senescenza. Anche nel documento dell'UNESCO vi sono alcune proposte sulle quali certamente non vi è unanimità (ed anche in questo caso i punti più controversi riguardano i problemi della fine della vita). Le principali raccomandazioni per quanto riguarda i soggetti incapaci di esprimere il consenso sono, tuttavia, largamente condivise e sono comparabili a quanto stabilito in alcuni punti del "Mental Capacity Act" (24). Tra queste vi sono in particolare le seguenti:

- "Si deve provare l'incapacità, non la capacità" (Punto 80).
- "Anche le persone completamente autonome talvolta prendono decisioni assurde. La libertà non deve essere limitata imponendo standard di capacità eccessivamente stringenti" (Punto 80).
- "Sarebbe non etico considerare tali pazienti meno seriamente rispetto a pazienti pienamente capaci". (Punto 91)
- "Prima di chiedere il consenso ad un rappresentante è doveroso cercare di conoscere e rispettare le preferenze, i valori, i desideri manifestati dai soggetti nel periodo della loro vita in cui erano sani" (Punto 91).

Criteri da rispettare

Si può cercare di trarre dall'insieme dei documenti alcuni requisiti per la sperimentazione (e più in generale per il trattamento) con soggetti incapaci di esprimere il consenso.

Ovviamente si devono innanzi tutto rispettare tutti i criteri che valgono in qualsiasi circostanza, anche con soggetti in grado di esprimere il consenso. I principali criteri includono:

- il rispetto delle normative;
- il beneficio diretto per i soggetti (con l'eccezione di alcune circostanze particolari);
- il collegamento diretto tra la sperimentazione e la patologia di cui soffre il soggetto (sebbene su questo punto, come si riferirà tra breve, vi siano alcune divergenze);
- la valutazione comparativa tra rischi e benefici;
- la considerazione delle eventuali alternative;
- il consenso libero e informato del soggetto o del suo rappresentante legale.

A proposito dell'ultimo punto, che ha una particolare rilevanza per la presente trattazione, è opportuno ricordare quali siano le caratteristiche essenziali del consenso informato. Esse possono essere ricondotte a tre concetti fondamentali: prerequisiti, informazione e adesione (37). Prerequisiti sono la competenza (cioè la comprensione e la capacità di decisione) e la volontarietà. L'informazione è essenziale: gli operatori sanitari hanno il dovere di fornire le informazioni e questi devono essere in condizioni tali da riceverle. Infine, vi è l'adesione, che (salvo casi di irreversibilità, come, ad esempio, un intervento chirurgico) deve essere considerata come un processo aperto e non concluso una volta per tutte, e cioè si deve offrire ai soggetti l'opportunità di ritirare il consenso senza subire penalizzazioni. Si dice pertanto che il consenso deve essere allo stesso tempo: relato (cioè inserito nell'"alleanza" terapeutica tra medico e paziente), informato (cioè espresso dopo aver fornito al soggetto tutti gli elementi utili per conoscere la situazione) e circostanziato (cioè specifico, riferito ad una situazione reale, precisa e concreta).

Nel caso di soggetti incapaci di esprimere il consenso tutto ciò non è però sufficiente (o non è completamente applicabile).

Occorrono dunque alcuni criteri aggiuntivi (o almeno un'ancora maggiore enfasi su criteri comunque validi):

- Per quanto riguarda il consenso, se è prevedibile un'evoluzione in senso degenerativo, è doveroso privilegiare, se possibile, il reclutamento nelle fasi iniziali della patologia, quando il soggetto è ancora in grado di esprimere personalmente il suo consenso. Dove vi siano dubbi circa la capacità di un soggetto di esprimere un valido consenso è anche doveroso valutare tale capacità mediante test adeguati. In caso di incapacità è doveroso considerare il consenso da parte dei familiari e delle persone che hanno in cura il soggetto e gli sono affettivamente vicine. Tuttavia è necessario considerare che tale consenso non ha valore legale.
- Importante è la giustificazione della ricerca. La giustificazione deve riguardare tutti gli aspetti: scientifici, clinici ed etici. In questo senso, se l'approvazione da parte del comitato etico è sempre importante, a maggior ragione lo è in condizioni problematiche.
- Molto attenta dovrà essere la comparazione tra rischi e benefici: vi deve essere una ragionevole attesa che il soggetto possa trarre un beneficio diretto per la patologia principale di cui soffre. Eventualmente il beneficio potrebbe essere anche per patologie secondarie connesse alla principale, sebbene, come si è detto, su questo punto vi siano opinioni parzialmente divergenti (38): alcune società scientifiche, come l'*Alzheimer Association* (23), sembrano più favorevoli in questo senso, mentre altre, come l'*American*

Geriatrics Society, paiono più caute (22). Per quanto riguarda l'esposizione di soggetti a rischi superiori al cosiddetto "minimi" è in genere ritenuta accettabile soltanto per soggetti capaci di esprimere un consenso consapevole o per quei soggetti incapaci che, prima di perdere la facoltà di esprimere il consenso, abbiano espresso una disposizione anticipata consapevole, circostanziata e specifica rispetto alla sperimentazione proposta.

- È poi necessaria la valutazione comparativa delle possibili alternative. In particolare, si dovrà considerare se i medesimi risultati possano essere ottenuti mediante una sperimentazione con soggetti capaci di esprimere il consenso.

Eccezioni al consenso informato e condizioni di emergenza

Può essere opportuno accennare brevemente quali siano le condizioni per cui si ritiene legittimo derogare al dovere di ottenere il consenso informato.

I casi riconosciuti dalla giurisprudenza italiana possono essere ricondotti a cinque tipologie principali:

- emergenza di sanità pubblica;
- emergenza clinica;
- incompetenza del paziente;
- rinuncia o deroga da parte del paziente;
- "privilegio terapeutico" (cioè la condizione nella quale il medico omette di dare, su richiesta del paziente o per sua decisione, alcune informazioni che potrebbero compromettere la accettazione al trattamento proposto, in nome del dovere primario del medico di curare nel miglior modo il proprio paziente e di tutelare l'interesse di quest'ultimo).

Si vuole qui accennare brevemente alla seconda condizione, che viene talvolta adottata come argomento per omettere permanentemente il dovere di chiedere il consenso da parte di soggetti affetti da demenza, sulla base della considerazione che in tali condizioni ci si trovi in un'"emergenza" permanente.

Un riferimento importante per quanto riguarda la legittimità degli interventi in condizioni di emergenza è il codice penale, che all'articolo 54, riguardante lo "stato di necessità" stabilisce: "Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo" (39).

Dalla giurisprudenza scaturita da tale articolo sono emerse alcune indicazioni, e in particolare:

- La potestà medica incondizionata vale quando e solo nel caso in cui il paziente non abbia manifestato in precedenza una volontà in proposito.
- Deve trattarsi di vera emergenza, cioè di una situazione che non può essere fronteggiata adeguatamente in un secondo momento.
- I familiari devono essere informati e coinvolti. Se non hanno una rappresentanza legale non hanno però potere di decidere: le decisioni spettano autonomamente al medico.

Sulla base della seconda di tali indicazioni, pare arduo poter giustificare il mancato ricorso al consenso da parte del soggetto demente sulla base di una presunta "emergenza" permanente: l'emergenza, per sua natura, è episodica.

In tale senso pare esprimersi anche il Consiglio Superiore di Sanità nel parere espresso il 23 ottobre 2007 sull'argomento, laddove si legge: "Allorché sussistano condizioni di necessità (necessità di salvare il paziente dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo non altrimenti evitabile) e quindi non è possibile acquisire il dovuto consenso, il sanitario può procedere a qualsiasi intervento medico a vantaggio della salute del soggetto interessato" (40).

Si noti infine che le indicazioni emerse dalla giurisprudenza sono analoghe a quelle riconosciute dal *Code of Federal Regulations* statunitense, che prescrive cinque condizioni per la gestione in "emergenza" (41):

- la ricerca deve comportare un rischio non superiore al minimo;
- i diritti e il benessere individuali non devono essere intaccati dalla deroga;
- la ricerca non deve essere praticabile senza la deroga;
- quando appropriato, il ricercatore fornirà ai soggetti informazioni aggiuntive dopo la loro partecipazione.

Per (non) concludere

"The structure of a system of accountability has the form: 5. X1... Xn ought to be done by the relevant As; the relevant Bs have rights to X1... Xn being done by the relevant As; the relevant As are accountable to the relevant Cs for doing X1... Xn; and the relevant Cs ought to hold the relevant As to account for doing X1... Xn".

La citazione (puntini di sospensione inclusi) è tratta da un recente libro sul consenso informato (42). Comprenderla, se mai è possibile, è arduo. Gli autori del libro, proponendo di "ripensare il consenso" sostengono varie tesi. Alcune destano perplessità. Per esempio secondo gli autori la funzione primaria del consenso informato consiste non tanto nell'esprimere in positivo una propria adesione, quanto "nel rinunciare ad alcuni diritti". Gli autori citano come esempio di possibili rinunce il diritto di non essere assalito o avvelenato. Simili affermazioni risultano fortemente discutibili, specialmente se si considera che, laddove citano la rinuncia diritto di non essere assalito e quella al diritto di non essere avvelenato, gli autori accennino anche alla chirurgia e alla farmacologia, generando nel lettore il sospetto che essi considerino la prima un "assalto" e la seconda un "avvelenamento". Difficilmente accettabili risultano anche altre tesi sostenute dagli autori, come ad esempio quella secondo cui "il consenso sarà sempre irrilevante se non sono intaccate norme importanti" (42, p. 83).

Dal testo si vogliono però qui trarre due considerazioni.

La prima considerazione è che "ripensare il consenso" può essere opportuno, nel senso di interrogarsi sia sui suoi fondamenti, sia sulle applicazioni concrete. I paragrafi "Documenti di riferimento" e "I criteri da rispettare" del presente testo vorrebbero essere un piccolo contributo, rispettivamente, in tali due direzioni.

La seconda considerazione è la necessità di chiarezza. La citazione dal libro sopra riportata è un esempio da non imitare.

Ringraziamenti

L'autore ringrazia il Comitato di Coordinamento del progetto "Malattia di Alzheimer e antipsicotici: una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata, a lungo termine" (AdCare) che ha fornito lo spunto per l'argomento qui trattato.

Bibliografia

1. Potter VR. Bioethics: the science of survival. *Perspectives in Biology and Medicine* 1970;14 (1):127-53.
2. Nuremberg Military Tribunals. *The Nuremberg Code. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law n. 10. Nuremberg, October 1946 - April 1949.* Washington, DC: Government Printing Office; 1949-1953. Volume 2. p. 181-2.
3. 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; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification on paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. Amended by 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/e/policy/b3.htm; ultima consultazione 19/03/09.
4. Council of Europe. Committee of Ministers. Recommendation n. R(90) 3 of the Committee of Ministers to member States concerning medical research on human beings. Adopted by the Committee of Ministers on 6 February 1990 at the 433rd meeting of the Ministers' Deputies. In: Council of Europe. *Texts of the Council on bioethical matters.* Strasbourg: Council of Europe, Directorate General I, Legal Affairs, Bioethics Department; 2005. Volume 1. p. 23-26.
5. World Health Organization. *Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products.* Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, no. 850)
6. International Conference on Harmonisation. *Good clinical practice: consolidated guidelines.* ICH; 1996. Disponibile all'indirizzo <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>; ultima consultazione 11/12/09.
7. Ministero della Sanità. Decreto 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'UE di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie generale*, n. 191, supplemento ordinario n. 162, 18 agosto 1997.
8. Council of Europe. *Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine.* Strasbourg: Directorate of Legal Affairs; 1996 (DIR/JUR[96]14). Disponibile all'indirizzo: www.ich.org/mediaserver.jsr?@_id=482&@_mode=glb; ultima consultazione 19/03/09.
9. Parlamento Italiano. Legge 28 marzo 2001, n. 145. Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina. Convenzione sui diritti dell'uomo e sulla biomedicina, fatta ad Oviedo il 4 aprile 1997. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale*, n. 95, 24 aprile 2001.
10. Council of Europe. *Additional protocol on the Convention on human rights and biomedicine concerning biomedical research.* Strasbourg: Council of Europe; 2004. Disponibile all'indirizzo: www.coe.int/t/e/legal_affairs/legal_cooperation/bioethics/activities/biomedical_research/195%20Protocole%20recherche%20biomedicale%20e.pdf; ultima consultazione 19/03/09.
11. Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea. Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 1 maggio 2001; L 121:34-44.

12. Presidente della Repubblica Italiana. 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 - Serie Generale* n. 184, 9 agosto 2003, Supplemento ordinario n. 130.
13. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: CIOMS; 2002. Disponibile all'indirizzo: www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm; ultima consultazione 19/03/09.
14. Commissione Europea. Direttiva 2005/28/CE della Commissione dell'8 aprile 2005 che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali". *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, 9 aprile 2005; L 91:13-19.
15. Presidente della Repubblica Italiana. Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200. Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 261, 9 novembre 2007.
16. United Nation Educational, Scientific and Cultural Organization. *Universal declaration on bioethics and human rights*. Paris: UNESCO; 2005. Disponibile all'indirizzo: portal.unesco.org/shs/en/ev.php-url_id=1883&url_do=do_topic&url_section=201.html; ultima consultazione 19/03/09.
17. United Nation Educational, Scientific and Cultural Organization. *Report of the International Bioethics Committee (IBC) on consent*. Paris: UNESCO; 2008. Disponibile all'indirizzo: unesdoc.unesco.org/images/0017/001781/178124E.pdf; ultima consultazione 19/03/09.
18. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri (FNOMCeO). *Codice di deontologia medica*. Roma: FNOMCeO; 2006. www2.fnomceo.it/PortaleFnomceo/downloadFile.dwn?id=60474; ultima consultazione 19/03/09.
19. Medical Research Council, Working Party on Research on the Mentally Incapacitated. *The ethical conduct of research on the mentally incapacitated*. 1991. Disponibile all'indirizzo: www.mrc.ac.uk; ultima consultazione 19/03/09.
20. American Psychiatric Association. Guidelines for assessing the decision-making capacities of potential research subjects with cognitive impairment. *American Journal of Psychiatry* 1998;155 (11):1649-50.
21. Royal College of Psychiatrists' Working Party on Guidelines for Researchers and for Research Ethics Committees on Psychiatric Research Involving Human Participants. *Guidelines for researchers and for research ethics committees on psychiatric research involving human participants. Council report CR82*. London: The Royal College of Psychiatrists; 2001. Disponibile all'indirizzo: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr82i.pdf>; ultima consultazione 11/12/09.
22. American Geriatrics Society. *Position statement. Informed consent for research on human subjects with dementia*. New York: AGS; 2007. Disponibile all'indirizzo: www.americangeriatrics.org/products/positionpapers/infconsent.shtml; ultima consultazione 19/03/09.
23. Alzheimer's Association. *Ethical issues in dementia research (with special emphasis on "informed consent")*. Chicago: Alzheimer's Association; 1997. Disponibile all'indirizzo: www.alz.org/national/documents/statements_ethicalissues.pdf; ultima consultazione 19/03/09.
24. Her Majesty's Stationery Office - Office of Public Sector Information. England and Wales. *Mental Capacity Act*. London: The Stationery Office Limited; 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.opsi.gov.uk/acts/acts2005/pdf/ukpga_20050009_en.pdf; ultima consultazione 18/12/09.
25. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects*

- of research. Washington, DC: U. S. Office for Protection from Research Risks (OPRR), National Institutes of Health (NIH), Public Health Service (PHS), Human Health Service (HHS); 1979.
26. Comitato Nazionale per la Bioetica. *Informazione e consenso all'atto medico*. Roma: Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria; 1992.
 27. Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. *Avis sur l'éthique de la recherche dans les sciences du comportement humain. Rapport. n. 38 14 octobre 1993*. Paris: Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé; 1997. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis038.pdf>; ultima consultazione 19/03/09.
 28. The National Bioethics Advisory Commission. *Research involving persons with mental disorders that may affect decisionmaking capacity*. Rockville: National Bioethics Advisory Commission; 1998. Disponibile all'indirizzo: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/capacity/TOC.htm>; ultima consultazione 18/12/09.
 29. Comité Consultatif National de Bioéthique de Belgique. *Avis n. 14 du 10 décembre 2001 relatif aux "Règles éthiques face aux personnes atteintes de démence"*. Bruxelles: Comité Consultatif National de Bioéthique de Belgique; 2001. Disponibile all'indirizzo : https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/page/internet_pg/homepage_menu/gezondheidszorg1_menu/overlegstructuren1_menu/comitees1_menu/bioethischecommissie1_menu/avis25_menu/avis25_docs/avis14.pdf; ultima consultazione 18/12/09.
 30. Petrini C (Ed). *Il Consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/3).
 31. Stocking CB, Hougham GW, Baron AR, Sachs GA. Ethics reporting in publications about research with Alzheimer's disease patients. *J Am Ger Soc* 2004;52(2):305-10.
 32. Black BS, Kass NE, Fogarty LA, Rabins P. Informed consent for dementia research: the study enrollment encounter. *IRB Ethics and Human Research* 2007;29(4):7-14.
 33. Owen GS, Richardson G, David AS, Szmukler G, Hayward P, Hotopf M. Mental capacity to make decisions on treatment in people admitted to psychiatric hospitals: cross sectional study. *Br Med J* 2008;337(7660):a448.
 34. Catholic Bishops' Conference of England & Wales - Dept. for Christian Responsibility & Citizenship. *The Mental Capacity Act and 'Living Wills': a practical guide for Catholics*. London: Incorporated Catholic Truth Society; 2008.
 35. Statutory Instrument 2004 n. 1031. *The medicines for human use (clinical trials). Regulations 2004*. London: Stationery Office, 2004. Disponibile all'indirizzo: [/www.opsi.gov.uk/si/si2004/20041031.htm](http://www.opsi.gov.uk/si/si2004/20041031.htm); ultima consultazione 19/03/09.
 36. Department of Health. *Guidance on nominating a consultee for research involving adults who lack capacity to consent*. London: DH; 2008. Disponibile all'indirizzo: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_083131; ultima consultazione 19/03/09.
 37. Beauchamp T, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Oxford and New York: Oxford University Press, 2001 (5a ed., 1a ed.: 1978) p. 80.
 38. Wall A. Including persons with Alzheimer disease in research on comorbid conditions. *IRB Ethics & Human Research* 2009;31(1):1-6.
 39. Regno d'Italia e Repubblica Italiana. Codice penale. Art. 54. 1930 e successivi aggiornamenti.
 40. Consiglio Superiore di Sanità. Parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità, sezione V, nella seduta del giorno 23 ottobre 2007, concernente: "Richiesta parere su consenso informato - Farmaci off label".
 41. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health and Office for Human Research Protection (Revised November 13, 2001. Effective December 13, 2001). The Common

Rule, Title 45 (Public Welfare). *Code of Federal Regulations*, Part 46 (Protection of Human Subjects). Disponibile all'indirizzo: www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46; ultima consultazione: 19/03/09.

42. Manson NC, O'Neil O. *Rethinking informed consent in bioethics*. New York: Cambridge University Press 2007.

ASPETTI ETICI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON SOSTANZE D'ABUSO

Magí Farré (a, b), Simona Pichini (c), Marta Torrens (d)

(a) *Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'Investigació Mèdica – Hospital del Mar, Barcelona*

(b) *Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona*

(c) *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Institut d'Assistència en Psiquiatria, Salut Mental i Toxicomanies, Hospital del Mar, Barcelona*

Principi base di bioetica

La bioetica ha elaborato quattro principi che dovrebbero fungere da guida al medico nella ricerca: giustizia, non maleficenza (l'obbligo di evitare di fare il male), autonomia della medicina e beneficenza. Poiché i quattro principi non hanno lo stesso peso o obbligatorietà, sono stati stabiliti due livelli gerarchici: uno superiore, sempre essenziale e obbligatorio che comprende la non maleficenza e la giustizia, e uno inferiore, che include l'autonomia e la beneficenza (1-5). Vengono qui di seguito riportati i quattro principi base della bioetica relativamente alla loro applicazione in studi effettuati su pazienti tossicodipendenti o quando le sostanze d'abuso vengono utilizzate come strumenti sperimentali.

Giustizia

Il principio di giustizia chiede di trattare tutti gli esseri umani con la medesima considerazione e rispetto, alla pari, con eguali diritti e doveri e con imparzialità. Non devono esistere differenze tra uomini, ad eccezione di quelle a vantaggio di tutti e soprattutto dei meno fortunati. Ci deve essere imparzialità nella distribuzione delle risorse e delle cure, perché in modo equo si devono distribuire i benefici e gli oneri di una ricerca.

Non deve esserci discriminazione nella selezione dei soggetti da arruolare in una ricerca, ponendo attenzione alla tutela delle persone vulnerabili (non autonome e/o autosufficienti). Individui vulnerabili sono considerati fra altri: le minoranze etniche, i poveri, le persone di basso livello culturale o quelle soggette a restrizioni della libertà personale (es. i prigionieri). È importante che non vengano esclusi dalle ricerche coloro che potrebbero trarre beneficio dai risultati delle ricerche stesse, come ad esempio donne e bambini. La giustizia richiede di stabilire un compenso (indennizzo) qualora coloro vengono arruolati nella ricerca ne subiscono un danno. In termini più strettamente sanitari, la giustizia fa riferimento anche al dovere del medico di distribuire equamente cure e risorse. Dunque la giustizia, in senso lato, comprende in sé anche gli altri tre principi. Così, nel momento in cui trattiamo le persone con la stessa considerazione e rispetto, anche se queste non lo richiedono o non lo accettano, facciamo nostre le loro decisioni e i loro progetti, rispettando la loro autonomia. Trattare con ingiustizia le persone significa fare loro del male: non è permesso a nessuno fare del male ad un altro. Come si può intuire, il principio di giustizia non può essere separato da quello di non maleficenza o di beneficenza. Facendo riferimento all'arruolamento dei soggetti in una ricerca, occorre assicurarsi che venga selezionato il soggetto più idoneo e la popolazione più adeguata ai fini della ricerca e l'estrapolazione dei risultati.

Nel campo delle ricerche sulle sostanze d'abuso, che tipo di soggetti devono essere arruolati? Occorre selezionare i soggetti in funzione del tipo di studio da effettuare e dei suoi obiettivi. Sono qui descritti alcuni esempi di individui arruolabili nelle ricerche sulle sostanze d'abuso:

- Esempio 1

Individui sani che non hanno mai avuto esperienza di consumo di sostanze stupefacenti
Costituiscono in genere il gruppo di controllo. Qualora si tratti di uno studio sperimentale, il somministrare per la prima volta ad un individuo un particolare farmaco o sostanza d'abuso implica problemi etici in quanto si tratta di un'esposizione indesiderata e indesiderabile e come rischio il soggetto potrebbe continuare a consumare tale sostanza anche dopo la fine dell'esperimento. È importante inoltre tenere conto di eventuali fattori genetici (es. sappiamo che i figli di alcolisti sono loro stessi a maggior rischio di alcolismo, e presentano una risposta diversa agli effetti dell'alcol rispetto alle persone senza precedenti familiari).

L'arruolamento di individui sani è giustificato nei seguenti casi:

- lo studio può essere efficacemente effettuato solo con l'arruolamento di questi individui;
- non è possibile l'arruolamento di altri soggetti;
- il rapporto rischio-beneficio è molto favorevole nei confronti del beneficio.

- Esempio 2

Individui che hanno avuto esperienza con le sostanze d'abuso, ma non con quella oggetto dell'esperimento

In linea di principio deve essere evitato l'arruolamento di persone che non abbiano mai consumato la sostanza d'abuso oggetto di studio (soggetti "naive"). Il motivo è quello già descritto in precedenza: vi è il rischio che il soggetto continui a consumare la sostanza d'abuso anche dopo la fine dello studio. È ammissibile l'utilizzo di droghe simili a quelle che il soggetto ha già consumato in precedenza solo se ci si trova di fronte alle condizioni inevitabili sopradescritte.

- Esempio 3

Soggetti che hanno già sperimentato la droga che sarà utilizzata nell'esperimento

In questo caso potremmo definire diversi sottogruppi di individui:

3.1 *Persone con una storia di uso occasionale o ricreazionale di sostanze d'abuso.*

L'esperimento potrebbe dare origine ad una escalation nel consumo di tali sostanze. Queste persone dovrebbero essere utilizzate solo nello studio di sostanze che hanno già consumato o per sostanze dagli effetti simili a quelle che già conoscono. Occorre assicurarsi che gli effetti indotti dalle sostanze d'abuso oggetto di esperimento siano sovrapponibili a quelli già vissuti dai soggetti reclutati. Per esempio, se si somministra una dose elevata di alcol, sarà necessario assicurarsi che il soggetto abbia precedenti esperienze con dosi simili di alcol o che abbia esperienza di ubriacatura. In questo esempio, non è possibile reclutare individui che, sebbene consumino alcol, lo facciano in modica quantità e non si siano mai ubriacati.

3.2 *Persone con una storia di consumo regolare della sostanza d'abuso (consumo dannoso o abuso secondo criteri medici)*

L'esperimento potrebbe comportare un certo rischio di escalation nel consumo e il progresso verso una dipendenza dalla sostanza.

3.3 *Persone con storia di dipendenza dalla sostanza d'abuso (tossicomani)*

Se devono essere presi in considerazione individui che debbano sottoporsi a trattamento terapeutico per la loro tossicodipendenza. La partecipazione al protocollo sperimentale non deve interferire con il procedimento terapeutico né ritardarne l'inizio. È fatto obbligo in ogni caso ai reclutanti, di offrire a queste persone un programma terapeutico (qualora queste non lo abbiano già intrapreso), dopo la fine dello studio. Una questione che qui si pone, così come nella sezione relativa all'autonomia è: possono essere considerati autonomi i soggetti tossicodipendenti?

3.4 *Ex-consumatori*

Sono persone che all'atto del reclutamento non consumano sostanze d'abuso: lo hanno fatto in passato senza però ricadere nei criteri per la definizione di tossicodipendenza. Questi soggetti sono a rischio di ricaduta nel consumo della sostanza d'abuso.

3.5 *Ex-tossicodipendenti*

Sono persone che non consumano sostanze d'abuso al momento del reclutamento: lo hanno fatto in passato e sono stati tossicodipendenti. Esiste un rischio di ricaduta tanto maggiore quanto maggiore è stata la condizione di dipendenza. È fatto obbligo ai reclutatori di seguire queste persone dopo la fine dell'esperimento offrendo aiuto e assistenza qualora il caso lo richieda.

Sono stati pubblicati diversi studi in cui è stato valutato il consumo di sostanze stupefacenti dopo la partecipazione di soggetti a studi sperimentali con dette sostanze. Gli individui esaminati appartenevano a tutti i gruppi citati (dagli ex-tossicodipendenti a coloro i quali non avevano mai avuto esperienza di droghe). I risultati hanno dimostrato che non solo non è aumentato il consumo di droghe al termine degli esperimenti, ma, in taluni casi, tale consumo è addirittura diminuito (6-9).

Un altro aspetto da valutare nel reclutamento dei soggetti, è la prevalenza, talvolta, di un gruppo etnico rispetto ad un altro. Negli Stati Uniti, ad esempio, vi è una netta prevalenza degli afroamericani rispetto alla popolazione generale. È pur vero che la percentuale di tossicodipendenti e poveri è maggiore nel gruppo degli afroamericani. Dunque gli aspetti relativi al gruppo etnico debbono essere attentamente valutati per non entrare in conflitto con il principio etico della giusta distribuzione e della selezione non-razziale dei soggetti.

L'inclusione di minori o donne in gravidanza dovrebbe essere regolamentata secondo i principi generali della bioetica. Queste persone potranno essere incluse solo se gli esperimenti sono stati condotti in precedenza su individui adulti e mai in gravidanza, e, ovviamente, solo se questi gruppi potranno beneficiare direttamente dei risultati degli esperimenti.

È necessario che non si sprechino risorse per la realizzazione dei protocolli sperimentali senza obiettivi chiari, mal pianificati e probabilmente male eseguiti. La correzione di un protocollo sperimentale, l'arruolamento dei soggetti, l'esecuzione dello studio e le successive analisi dei risultati sono tutte fasi di importanza fondamentale per ottenere un risultato valido. Questi aspetti implicano i principi di non maleficenza e di giustizia. Al principio di giustizia si fa riferimento anche per la priorità e l'assegnazione delle risorse. È giusto impegnare risorse in progetti che possano garantire risultati validi. Infine, deve essere prevista la stipula di una polizza di assicurazione, al fine di compensare le persone che possano subire dei danni durante l'esecuzione degli esperimenti (1-5).

Non maleficenza

Questo principio stabilisce di non fare del male o arrecare danno alle persone, anche quando queste dovessero non richiederlo esplicitamente. Rappresenta il “primum non nocere” della tradizione medica ippocratica. Tutti gli uomini debbono attenersi all’obbligo morale di rispettare la vita e l’integrità fisica delle persone, anche nel caso queste diano il consenso ad agire in modo opposto. Nessuno ha l’obbligo morale di fare del bene ad una persona contro la sua volontà, ma per contro ha l’obbligo morale di non farle del male. La non-maleficenza è un principio etico assoluto, superiore per importanza all’autonomia della persona. La non-maleficenza garantisce a ciascuna persona il benessere individuale, mentre la giustizia rappresenta il fondamento del bene comune. Come già accennato in precedenza, la giustizia e la non-maleficenza sono principi inseparabili, ma, qualora dovessero entrare in conflitto, il bene della comunità viene prima del benessere dell’individuo (es. il trattamento sanitario obbligatorio di un individuo affetto da tubercolosi attiva).

Includere un essere umano in una ricerca che non abbia validità scientifica, significa essere maleficente. La validità scientifica richiede (1) un’ipotesi sperimentale fondata e plausibile; (2) una correttezza metodologica nella fase della progettazione del disegno sperimentale e in quella di esecuzione dello studio, (3) l’inclusione di un numero di soggetti che permetta di estrapolare le giuste conclusioni. Il protocollo di ricerca deve essere corretto, in modo tale da portare a trarre conclusioni valide. La metodologia deve essere adeguata. Il ricercatore deve essere competente, tecnicamente pronto a sviluppare lo studio, a rispondere alle problematiche dello stesso, compresi eventuali problemi medici ed effetti indesiderati. Nel caso in cui i ricercatori non siano medici, questi sono tenuti a richiedere la presenza di un medico responsabile che si prenda carico dello stato di salute dei partecipanti.

L’ignoranza, l’imperizia, l’imprudenza o la negligenza conducono inevitabilmente a provocare un danno, sia diretto che indiretto. Un protocollo mal progettato, una selezione inadeguata dei soggetti o un’esecuzione inadeguata dello stesso, conducono inevitabilmente ad uno studio non valido, cioè ad uno studio inutile e, nei termini delle assegnazioni di risorse, ad una frode. In breve, l’inutile spreco di tempo e di denaro è nocivo perché espone i soggetti reclutati nella ricerca ad un rischio, senza beneficio per il singolo o la collettività.

Nella sezione relativa alla giustizia è stato discusso come la somministrazione di sostanze d’abuso possa essere pericolosa per alcuni soggetti. Dunque, la selezione dei soggetti appare di fondamentale importanza. Facendo riferimento ad una sostanza d’abuso in particolare, occorre stabilire con precisione la dose e la modalità di somministrazione. Il dosaggio deve essere tale da non superare i limiti della precedente esperienza del soggetto. Relativamente alla via di somministrazione, in particolar modo nei soggetti ex-tossicodipendenti si dovrà avere cura di non adottare la stessa via di somministrazione che utilizzava il soggetto nella sua dipendenza. È noto che nel processo di dipendenza è importante non solo la sostanza in sé, ma anche altri fattori. Ad esempio, gli accessori utilizzati per una somministrazione endovenosa della droga, può far insorgere il desiderio irrefrenabile di consumo. Se la modalità di somministrazione della droga è differente, tale meccanismo associativo non insorge.

Un altro aspetto importante deriva dallo status di illegalità concernente le sostanze d’abuso. Occorre assicurarsi che l’individuo abbia esperienza di una determinata sostanza stupefacente. Molte volte ci sono impurità o sostanze inquinanti o si tratta tecnicamente di sostanze diverse da quelle che ha sperimentato il soggetto. Una storia dettagliata o un’analisi al momento della sperimentazione possono essere utili per confermare la selezione di un individuo con un’adeguata esperienza (1-5).

Autonomia (rispetto per la persona)

Il concetto di autonomia può essere sintetizzato come il dovere da parte del medico di trattare le persone come esseri autonomi rispettando le loro opinioni e le loro scelte. Pertanto, prima di inserire una persona in un progetto di ricerca occorre ottenerne il consenso. Il consenso richiede un'adeguata informazione, la comprensione (consenso informato), e la volontarietà decisionale del soggetto. I soggetti che non sono indipendenti o competenti, per esempio, alcuni pazienti con disturbi mentali, bambini o persone in coma, devono essere protetti, giacché sarà necessario ottenere il consenso dei loro rappresentanti o tutori. La riservatezza nel trattamento dei dati personali e il rispetto della privacy, sono modi per rispettare l'autonomia dell'individuo.

Alcuni gruppi di persone che partecipano a studi sulle sostanze di abuso possono essere considerati al limite dell'autonomia. Se ad esempio la persona è una tossicodipendente attiva, ci si deve assicurare che il consenso è ottenuto nei momenti di sobrietà. Se la persona è intossicata o in sindrome di astinenza, non sarà in grado di decidere. La presenza di malattie come l'AIDS è frequente e rilevante ai fini di stabilire l'autonomia di una persona. Molti tossicodipendenti hanno un basso livello culturale e possono essere considerati in taluni casi quasi analfabeti: non è certo dunque che essa possa essere garantita la comprensione del protocollo sperimentale.

La povertà è una condizione sociale frequente di cui bisogna tener conto negli studi che non abbiano una finalità terapeutica, nei quali è per contro previsto un compenso pecuniario dei partecipanti. Come si spiegherà nella sezione relativa alla beneficenza, a volte il compenso economico rappresenta l'unico vantaggio che può ottenere chi aderisce al progetto. Il denaro può rappresentare in questi casi una forma diretta di coercizione, agevolando lo sfruttamento economico dei bisognosi. Per evitare problemi, in alcuni centri di ricerca non si consegna il denaro in contanti, si pagano fatture o si offrono servizi. A volte può capitare che il pagamento sia rateale e il soggetto deve contestualmente dimostrare di non consumare sostanze stupefacenti. Ciascun tipo di studio e ciascun soggetto reclutato richiedono un approccio distinto e particolareggiato. Il fatto che sia previsto un compenso pecuniario, richiede l'adozione di massima prudenza. Può darsi che ci si trovi di fronte al caso di un soggetto che utilizzi il compenso ricevuto per acquistare droga. Potremmo affermare, con un pizzico di esagerazione, che il soggetto prende parte al progetto per consumare la sostanza d'abuso. Tutti questi aspetti devono essere naturalmente trattati con grande cautela, dal momento che i ricercatori potrebbero essere accusati di agevolare o promuovere il consumo di sostanze stupefacenti (1, 4, 10).

Beneficenza

In questo principio è contenuto il concetto per cui si devono procurare dei vantaggi ai partecipanti ad una sperimentazione limitandone il più possibile i rischi. Si devono massimizzare i benefici prevedibili e minimizzare quanto più possibile i rischi o i disagi, cercando di prevenire gli eventuali danni. Si richiede pertanto da una parte una solida base scientifica prima di iniziare la nuova ricerca (studi precedenti effettuati sull'animale o sull'essere umano), dall'altra, la quantificazione del possibile rischio (minimo, superiore al minimo).

Qualunque studio deve avere un fondamento scientifico, che di solito si basa sui risultati di analoghe esperienze negli esseri umani e / o di lavori effettuati sugli animali da esperimento. Non si dovrebbe effettuare la sperimentazione su esseri umani se esistono modelli animali che possono prevedere con accuratezza ciò che può accadere nell'uomo. Anche così però, arriva il momento in cui l'estrapolazione dei risultati ottenuti sull'animale all'uomo è impossibile. In questi casi proseguire con la sperimentazione animale non porta ad una maggiore consapevolezza e, pertanto, viola i principi etici della ricerca animale.

Non si deve iniziare una ricerca scientifica se l'obiettivo che si vuole raggiungere non è stato ben identificato e se non è stata effettuata una ricerca bibliografica a riguardo. Un altro aspetto da considerare è il possibile contributo scientifico derivato dallo studio. Il progresso è fatto di piccoli contributi, tuttavia ci sono molti studi che sono semplici ripetizioni di altri già effettuati e il cui contributo scientifico è quindi nullo. In questi casi, il potenziale beneficio è ridotto. Tra l'altro se si programmano studi inutili, si può anche arrivare parlare di maleficenza.

Nel caso delle sostanze d'abuso, rispondere a domande come quelle che seguono è essenziale per questa valutazione:

- è necessario condurre questa ricerca su esseri umani?
- non è sufficiente basarci su ciò che accade nei consumatori abituali, quello che si osserva nei casi di intossicazione o ciò che ci viene raccontato nei questionari somministrati agli assuntori?
- è sufficiente conoscere gli effetti delle sostanze d'abuso per conoscere le conseguenze di un loro utilizzo incontrollato?

Per rispondere ad alcuni problemi, sono sufficienti gli studi sul modello animale, o i casi di intossicazione o i questionari somministrati agli stessi consumatori. Talvolta queste prelieve osservazioni sono degli incoraggianti studi pilota in aree non affrontate in tutti gli altri modelli di ricerca.

Negli studi di ricerca clinica occorre distinguere tra gli studi con finalità terapeutica e quelli senza tale finalità. Nel primo caso si suppone che la sostanza d'abuso rappresenti una cura alternativa per una certa malattia, dunque questa sostanza potrebbe rivelarsi utile. Un suo utilizzo in tal senso può essere giustificato sempre dopo averne attentamente valutato i possibili rischi (favorirne il consumo, generare dipendenza) e tentando di evitarli. Deve essere posta particolare attenzione nel controllare il verificarsi di questi fenomeni, e nell'offrire adeguata assistenza per evitare complicazioni. Sarà obbligatorio effettuare un follow-up al termine dello studio e, se è il caso, bisognerà offrire prontamente assistenza e / o trattamento adeguato. I danni eventualmente arrecati durante lo svolgimento dello studio sono stati trattati secondo quanto esposto nel paragrafo relativo alla non-maleficenza, e le implicazioni per il soggetto partecipante sono trattate nel paragrafo concernente l'autonomia.

Negli studi senza finalità terapeutica, il soggetto partecipante in principio non trae alcun beneficio dallo studio stesso poiché egli non è malato. D'altra parte, con la somministrazione di una sostanza ad un soggetto sano è possibile che appaiano effetti collaterali o indesiderati. In queste situazioni il rischio è maggiore del beneficio. È altresì necessario impiegare individui sani quando si studiano i farmaci o le sostanze d'abuso. Occorrerà perciò assicurarsi che le condizioni sperimentali garantiscano il minimo rischio o disagio. È fatto obbligo di portare particolare cautela nelle procedure adottate (es. durante il prelievo di sangue) e nella dose di sostanza somministrata. Non è consentito somministrare un dosaggio che si conosce a priori che può causare problemi. Di nuovo, va tenuta in considerazione la possibilità di facilitare l'abuso e la dipendenza.

In entrambi i casi si deve cercare di prevenire e minimizzare i rischi. Per minimizzarli, bisogna definire un criterio adeguato di inclusione od esclusione dei soggetti, monitorare attentamente i partecipanti, agire rapidamente in caso di complicanze mediche e fornire un supporto a lungo termine (1-5).

In ogni caso, come recita la Dichiarazione di Helsinki "dovrebbe prevalere in ogni momento l'interesse dell'individuo sopra qualunque altro interesse scientifico e sociale" (11).

Il caso clinico

Nel Riquadro 1 si propone l'esempio di un caso clinico su una possibile ricerca del vaccino per il trattamento della dipendenza da cocaina in forma di trial clinico. I dati preliminari sono basati su due articoli già pubblicati (12, 13).

Riquadro 1.

CASO CLINICO PER LA VALUTAZIONE DELL' EFFICACIA INIZIALE DI UN NUOVO VACCINO PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

È stato sviluppato un nuovo farmaco (vaccino anti-cocaina) per il trattamento della dipendenza da cocaina che si dimostra efficace nel modello di animali dipendenti da cocaina. Gli animali che lo ricevono non notano gli effetti della cocaina e diminuisce l'autosomministrazione della droga, per cui si pensa che tale trattamento potrebbe essere utile nella prevenzione dell'uso di questa sostanza. Sono stati realizzati studi di prima somministrazione in volontari consumatori di cocaina e la sua tollerabilità è eccellente. La somministrazione durante varie settimane produce una risposta biologica-formazione di anticorpi anti cocaina, che dura circa sei mesi. I soggetti partecipanti che hanno ricevuto la dose più elevata di vaccino hanno riferito che l'effetto di dosi autosomministrate di cocaina hanno prodotto meno effetti e che il consumo generale della sostanza è stato minore rispetto ai soggetti che hanno ricevuto una dose più bassa di vaccino.

Si propone di iniziare degli studi di efficacia in pazienti e si pensa di valutare se la vaccinazione interferisce con gli effetti della cocaina. Pertanto è necessario somministrare endovena la cocaina in forma sperimentale. Se il prodotto è efficace, le persone noteranno minore effetto da parte della droga. Il disegno dello studio sarà aleatorio, a doppio cieco, controllato con il placebo. In questo modo alcuni soggetti riceveranno il vaccino (un'iniezione sottocutanea ogni due settimane per un totale di 5 iniezioni) e gli altri riceveranno il placebo. I volontari, che saranno soggetti con esperienza previa nell'uso di cocaina (o ex-tossicodipendenti) parteciperanno in due sessioni sperimentali in cui riceveranno la dose di cocaina. L'ordine delle sessioni sarà segnato in forma casuale. In una di queste verrà somministrato il nuovo farmaco (vaccino anti-cocaina) e in seguito un'iniezione di cocaina. Nell'altra sessione i partecipanti riceveranno prima il placebo e quindi un'iniezione di cocaina. Se il farmaco è efficace gli effetti della cocaina saranno minori nei trattati rispetto al gruppo placebo. Tutti i partecipanti saranno maschi. Poiché lo studio non ha interesse terapeutico, si ritiene che i partecipanti debbano ricevere una compensazione economica. Si raccoglieranno dei campioni per separare il DNA ed eseguire un'analisi genetica successiva.

Di seguito si specificano gli aspetti bioetici più importanti della discussione di questo trial clinico da parte di un comitato etico di ricerca clinica:

- *Giustizia*
 - Selezione dei partecipanti (soggetti con esperienza previa nell'uso di cocaina o ex tossicodipendenti).
 - Selezione solo di individui di sesso maschile.
 - Compensazione per eventuali danni (assicurazione di responsabilità civile).
- *Non maleficenza*
 - Valutazione del disegno sperimentale e delle variabili di valutazione dei risultati (efficacia e sicurezza).

- Somministrazione sperimentale di cocaina in soggetti con esperienza previa nell'uso di cocaina o ex tossicodipendenti. Rischio di escalation o ricaduta nel consumo.
- Conoscenza della via di somministrazione previa della cocaina. Nello studio si somministra per via endovenosa. Predisporre un follow up e una terapia qualora necessario.
- *Beneficenza*
 - Giustificazione scientifica e studi previ in animali e in umani. Rapporto rischio-beneficio.
 - Obiettivo non terapeutico dello studio.
 - Rischi del vaccino.
 - Rischi della cocaina.
- *Autonomia*
 - Verifica che il paziente comprenda lo studio e dia il consenso.
 - Valutazione, se la partecipazione prevede una compensazione economica, dell'eventuale interferenza della compensazione nella decisione di partecipare o non partecipare (i soggetti sono realmente autonomi?).
 - Giustificazione dell'eventuale estrazione del materiale genetico.
 - Richiesta di un consenso specifico per lo studio genetico.

Ringraziamenti

Si ringrazia Ilaria Palmi per l'assistenza editoriale.

Bibliografia

1. Farré M, Torrens M. Aspectos éticos y legales. Comités Éticos de Investigación Clínica. Consentimiento informado. In: Ballesteros J, Torrens M, Valderrama JC, editores. *Manual introductorio a la investigación en drogodependencias* (Formación Continuada en Trastornos Adictivos, Volumen 3). Valencia: Sociedad Española de Toxicomanías; 2007. p. 137-156.
2. Beauchamp T, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. Oxford and New York: Oxford University Press, 2001 (5a ed., 1a ed.: 1978).
3. Baños JE, Brotons C, Farré M (Ed.). *Glosario de Investigación Clínica y Epidemiológica*. (Monografías del Dr. Antonio Esteve n. 23). Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1998.
4. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción. *Med Clin (Barc)* 1993;101:20-3.
5. Simón P. *El consentimiento informado*. Madrid: Editorial Triacastela; 2000.
6. Bigelow GE, Broomer RK, Walsh SL, Preston KL, Liebson IA. Community outcomes following research exposure to cocaine or opioids. In: Harris LD (Ed.). *Problems of drug dependence 1994*. (NIDA Research Monograph 153). Washington: National Institute Health Publications 1995.
7. Kaufman MJ, Levin JM, Kukes TJ, Villafuerte RA, Hennen J, Lukas SE, Mendelson JH, Renshaw PF. Illicit cocaine use patterns in intravenous-naive cocaine users following investigational intravenous cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 2000;58:35-42.
8. Kirulis K, Zacny JP. Participation of non-drug abusers in opioid studies and subsequent reported drug use. In: Harris LD (Ed.). *Problems of drug dependence 1998*. (NIDA Research Monograph 179). Washington: National Institute Health Publications 1999;309.

9. Modell JG, Glaser FKB, Mountz JM. The ethics and safety of alcohol administration in the experimental setting to individuals who have chronic severe alcohol troubles. *Alcohol Alcoholism* 1993;28:188-197.
10. Simon P, Júdez J. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:99-106.
11. 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; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification on paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. Amended by 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/e/policy/b3.htm; ultima consultazione 19/03/09.
12. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JS, Shields J, Jack L, Fox B. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* 2002;20:1196-204.
13. Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2005;58:158-64.

DONNE E SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA

Laura Palazzani
Comitato Nazionale di Bioetica, Roma

Donne come ‘soggetti deboli’ nella sperimentazione

Nell’ambito della sperimentazione clinica dei farmaci le donne risultano essere “soggetti deboli”, in quanto non adeguatamente considerate in riferimento alla loro specificità. Se si escludono le patologie femminili, la percentuale di donne arruolate nella sperimentazione rimane bassa: si parla di ‘inappropriatezza rappresentativa’ o ‘sottorappresentatività’. Il parametro di misura per il dosaggio dei farmaci è riferito agli uomini e la donna è considerata una ‘variazione’ di tale modello: ma la differenza fisica, morfologica e fisiologica tra uomini e donne, determina una considerevole diversità nella farmacocinetica (ossia nel diverso assorbimento, distribuzione e metabolizzazione del farmaco) e nella farmacodinamica (ossia nella diversa concentrazione del farmaco nel sangue e nei tessuti).

La mancanza di studi sperimentali che tengano conto della differenza sessuale nell’ambito farmacologico risulta ancor più problematica a causa del recente cambiamento delle condizioni di salute/malattia delle donne nel contesto del mutamento generale della condizione femminile: si pensi all’aumento dell’istruzione, alla partecipazione al mondo del lavoro oltre che in ambito politico-sociale, alle ancora persistenti marginalizzazioni. Alcune delle malattie considerate ‘maschili’ tendono oggi ad essere più frequenti nelle donne, ma i farmaci per la cura non sono sperimentati specificamente su di loro. Ciò risulta particolarmente penalizzante per le donne che sono consumatrici di farmaci in misura maggiore rispetto agli uomini, avendo dunque più frequenti e gravi effetti collaterali. Con la conseguenza che le donne, che vivono più a lungo degli uomini, hanno meno salute.

Ragioni della ‘sottorappresentatività’ femminile

Diverse sono le ragioni dell’inferiorità numerica della partecipazione delle donne a studi sperimentali. Vi sono ragioni che riguardano in generale il modo di considerare la sperimentazione e la medicina: nella sperimentazione si rileva una tendenza alla ‘generalizzazione’ e nella medicina una tendenza alla ‘neutralità’ e all’assimilazione della donna all’uomo; ma si tratta di orientamenti che contrastano con l’esigenza di specificità individuale e di differenziazione sessuale. Vi sono ragioni sociali dovute alle difficoltà delle donne ad entrare negli studi clinici a causa della mancanza di tempo (per l’impegno familiare o per il duplice impegno lavorativo e domestico) o a causa del basso reddito (per la disoccupazione o la scarsa retribuzione nel lavoro); ragioni psicologiche per la scarsa attenzione dei reclutatori alle necessità pratiche e alle esigenze femminili; ragioni ambientali dovute allo stile di vita, al ricorso spesso a rimedi naturali che possono incidere sulla sperimentazione; ragioni economiche non essendo ‘conveniente’ in termini di costi per le case farmaceutiche finanziare sperimentazioni che richiedono un aumento di arruolamenti, con l’inevitabile incremento di tempi e costi; ragioni biologiche essendo le donne considerate soggetti “difficili” per la diversità biologica, fisiologica, enzimatica e ormonale, dovuta alle variazioni in età fertile e non fertile. La possibile gravidanza in età fertile è una delle ragioni che ha portato le case

farmaceutiche ad escludere le donne dai trial o ad imporre l'uso di specifici contraccettivi ormonali come condizione della partecipazione ad una ricerca a causa dei possibili rischi al feto.

Su questo punto la letteratura bioetica si divide. Alcuni ritengono che le donne in età fertile debbano essere incluse nella sperimentazione come esigenza etica prioritaria per i potenziali benefici sulle donne, ritenendo secondari i possibili danni al feto considerato non avente ancora dignità in senso forte. L'esclusione delle donne in età fertile dalla sperimentazione produrrebbe ingiustizia nella ricerca biomedica, in quanto le donne non avrebbero le stesse opportunità degli uomini nell'ambito della cura. Altri ritengono che nella misura in cui la sperimentazione clinica possa mettere in pericolo la vita o la salute del feto (riconosciuto come soggetto avente dignità intrinseca) sia eticamente preferibile la non partecipazione delle donne a studi clinici in quanto il rischio per la vita nascente supera i potenziali benefici per la donna. Se la donna decidesse di entrare nella sperimentazione per finalità sociali o personali, dovrebbe comunque potere scegliere in modo libero e responsabile le modalità per evitare la gravidanza coincidenti con il proprio stile di vita e valori (tra queste anche l'astensione da rapporti sessuali, nella misura in cui ritenesse illecito l'uso di contraccettivi a causa della scissione tra atto unitivo e procreazione). Una terza linea di pensiero ritiene che, dopo la presa di coscienza dei problemi mediante un'adeguata informazione nell'ambito della consulenza, la donna possa decidere di partecipare ad una sperimentazione anche se l'azienda farmaceutica richiede l'uso di contraccettivi per ragioni di tutela del feto: l'uso di anticoncezionali è giustificabile nell'ambito di una finalità sperimentale/terapeutica (anche per chi ritiene l'uso di contraccettivi eticamente illecito), in quanto non implica la modificazione di valori o comportamenti.

Documenti internazionali e nazionali

Nell'ambito biogiuridico va evidenziato un cambiamento di indirizzo. Se nel 1977 la FDA (*Food And Drug Administration*) nelle *General considerations for the clinical evaluation of drugs* e nel 1982 la WHO (*World Health Organization*) nelle *Proposed international guidelines* raccomandavano di escludere le donne da sperimentazioni, è nel 1988 che la FDA nelle *Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drug application* raccomanda l'analisi di dati differenziati per sesso nei trial clinici. Nel 1993 sempre la FDA emana la *Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation of drugs*, auspicando l'inclusione delle donne nei protocolli di sperimentazione al fine di garantire un'eguale rappresentazione. Sulla stessa linea sono le *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects* del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (1993, riviste nel 2002).

Nell'ordinamento giuridico italiano manca un esplicito riferimento alla condizione femminile nell'ambito della sperimentazione clinica. Nel Decreto Legislativo del 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 si fa riferimento al 'soggetto' (art. 2. i), senza distinzione tra uomo e donna.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica ha recentemente emanato un Parere "La sperimentazione farmacologica sulle donne" (28 novembre 2008), proponendo linee bioetiche per un'equa considerazione della donna nella sperimentazione, mostrando i pericoli di una farmacologia "neutrale" e in-differente rispetto alle differenze sessuali. La donna non può essere assimilata all'uomo, ma ha una specificità che la sperimentazione è chiamata a tenere in considerazione per promuovere una medicina che riconosca adeguatamente le pari opportunità uomo/donna. Al fine di stimolare la presa di coscienza delle donne e incrementare la sperimentazione farmacologica differenziata per sesso, il CNB ritiene che debba essere indicata

sulle etichette dei medicinali l'avvenuta o non avvenuta sperimentazione specifica sulle donne; propone di sensibilizzare le autorità sanitarie e le aziende farmaceutiche a sostenere la sperimentazione distinta per sesso, anche se poco redditizia, incentivando progetti di ricerca sull'argomento e promuovere la partecipazione ai trial clinici delle donne con un'adeguata informazione sull'importanza sociale della sperimentazione femminile. Il CNB inoltre ritiene opportuno garantire una maggiore presenza delle donne come sperimentatori e come componenti dei Comitati etici; sollecitare una formazione sanitaria attenta alla dimensione femminile nell'ambito della sperimentazione farmacologica, oltre che della ricerca e della cura; incrementare una cooperazione internazionale, nazionale e locale, con attenzione alla condizione femminile nell'ambito della sperimentazione clinica. Il CNB sottolinea l'importanza di una consulenza preliminare sulla sperimentazione e nel caso di inclusione delle donne in età fertile nella sperimentazione farmacologica con rischi per il feto l'esplicitazione di un impegno consapevole e responsabile della donna a non porre in essere rapporti che possano implicare la gravidanza. Il CNB ritiene che la richiesta di impegno all'assunzione di anticoncezionali possa essere inclusa tra i criteri di partecipazione allo studio (su questo punto alcuni componenti del CNB hanno espresso un dissenso motivato in una postilla). Il CNB ritiene inoltre importante che nell'ambito della consulenza informativa, anche il coniuge o convivente della donna debba essere di norma coinvolto, in quanto sono in gioco scelte che riguardano la vita di coppia.

Bibliografia

1. Borgia LM (Ed.). *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici*. Torino: Edizioni Medico Scientifiche; 2008.
2. Ceci A. Legislazione e criticità nella sperimentazione dei farmaci. *Monitor* 2005;12:67-71.
3. DeBruin DA. *Justice and the inclusion of women in clinical studies: an argument for further reform*. *Kennedy of Institute of Ethics Journal* 1994;4:117-46.
4. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo G. Gender differences in drug responses. *Pharmacological Research* 2007;55(2):81-97.
5. Minacori R, Sacchini D, Spagnolo AG. Women of childbearing potential as research subjects in clinical trials: Ethical issues. In: Spagnolo AG, Gambino G (Ed.). *Women's health issues*. Roma: Società Editrice Universo 2003. p. 123-9.
6. Franconi F, Canu S, Campasi I. Approccio di genere nella ricerca, nelle sperimentazioni e nei trattamenti farmacologici. In: Ministero della Salute. *Lo stato di salute delle donne in Italia. Primo rapporto sui lavori della Commissione "Salute delle donne"*. Roma: Ministero della Salute; 2008. p. 39-53.
7. Mordacci R. *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee guida*. Milano: Franco Angeli; 1997.
8. Wizemann TM, Pardue ML. *Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? committee on understanding the biology of sex and gender differences*. Washington DC: National Academy Press; 2001.

TAVOLA ROTONDA
Un comitato etico di un'istituzione di ricerca scientifica

Moderatori: *Salvatore Mancuso, Carlo Riccardi*

RUOLO DELL'INFERMIERE NELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Maria Giuseppe Amato
Scienze infermieristiche, Università Sapienza, Roma

All'interno del nuovo contesto sanitario il ruolo dell'infermiere si è modificato assumendo una sempre maggiore responsabilità, ma quale considerazione e riconoscimento professionale esiste per l'infermiere che si occupa di ricerca clinica sperimentale e come si pone tale figura all'interno della ricerca stessa? Vi è un'incompatibilità, una piena integrazione o solo un'accettazione passiva del ruolo?

Negli ultimi anni, seppure faticosamente, la rilevanza del ruolo degli infermieri nell'ambito della ricerca clinica oncologica e non solo si sta manifestando in forma sempre più cosciente. A tale proposito, è recentemente maturata anche in Italia la discussione sulla figura dell'infermiere di ricerca, e anche il nuovo Codice Deontologico si pone come alto strumento per perseguire la qualità dell'assistenza infermieristica e per manifestare le modalità cui gli infermieri vogliono impegnarsi nell'agire professionale, per gli assistiti e l'intera collettività; l'art. 12 recita: "L'infermiere riconosce il valore della ricerca, della sperimentazione clinica e assistenziale per l'evoluzione delle conoscenze e per i benefici dell'assistito". Con tale espressione si intende un professionista di provenienza clinica, di ampia esperienza e adeguata preparazione sul piano metodologico, specializzato nella conduzione di studi clinici controllati, con il compito di garantire la gestione nei vari aspetti, e in particolare:

- la rilevazione dei dati clinici associati, compresi gli effetti collaterali e tossici, in collaborazione con il medico;
- il monitoraggio settimanale e la supervisione dell'iter diagnostico che ciascun paziente deve seguire nell'arco del trattamento;
- il sostegno alla *compliance* del paziente, compresa la co-gestione del consenso informato con il medico;
- la gestione del farmaco e la verifica delle disponibilità dei materiali e delle scorte;
- la somministrazione al paziente del questionario sulla qualità di vita, particolarmente utile ai fini di una valutazione dei bisogni e degli aspetti assistenziali che accompagnano il trattamento farmacologico;
- la partecipazione ad incontri periodici multidisciplinari (medico, data manager, ecc.) per l'aggiornamento dei casi clinici seguiti.

L'equipe di ricerca deve, perciò, elaborare una scheda di raccolta dei dati infermieristici, comprensiva dei parametri clinici di base (peso, altezza, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura) e della valutazione (presenza/assenza, caratteristiche, grado di intensità) dei possibili effetti collaterali. In questa scheda, inoltre, devono essere inserite anche quelle tossicità minori, tuttavia ugualmente importanti ai fini dello studio e che spesso emergono più facilmente in un rapporto operatore sanitario-paziente intenso e continuativo, o in occasioni meno formali rispetto alla visita medica, come nel caso della somministrazione della terapia.

Deve, altresì, essere formulata una tabella dove vengono riportati lo schema che elenca le indagini diagnostiche e il questionario sulla qualità di vita, secondo scansioni temporali che facilitano l'analisi del percorso di follow-up per ciascun paziente.

Oggi più che mai, il consolidamento della sfera dell'autonomia e di responsabilità professionale nell'assistenza impone all'infermiere il possesso di un articolato bagaglio metodologico, tecnico e relazionale da utilizzare in ambito clinico e organizzativo. Si tratta, pertanto, di definire, introdurre e sperimentare nuovi approcci e nuovi strumenti per orientare la pratica professionale verso l'appropriatezza, l'efficacia e l'efficienza delle prestazioni; di organizzare l'assistenza infermieristica secondo modelli gestionali "per processi" profondamente integrati e multi professionali, dal momento che la salute non può essere considerata un esito di cui dispone una singola professionalità.

Si tratta, inoltre, di fondare la valutazione, la decisione e l'azione clinica sulle conoscenze prodotte dalla ricerca e su adeguati indicatori e standard, mediante l'opportuno ricorso a strumenti quali: linee guida, raccomandazioni, percorsi clinico assistenziali protocolli, procedure. In Italia non abbiamo una tradizione di ricerca infermieristica e conseguentemente di pratica professionale basata sulla ricerca ma la ricerca è sempre stata annoverata tra le funzioni proprie della professione stessa, anche se è spesso rimasta lontana dalla pratica sia per la non consapevolezza di molti infermieri, sia per mancanza di competenze necessarie non solo a produrre ricerca, ma soprattutto a tradurla nella pratica.

Il coinvolgimento degli infermieri nella ricerca può variare dall'esecuzione di attività standard sino al completo coinvolgimento nella realizzazione del protocollo, nella discussione e interpretazione dei risultati. Secondo alcuni autori la partecipazione degli infermieri alle sperimentazioni cliniche risulta essere difficile per la mancanza della chiarezza del ruolo, per l'alto carico di lavoro, per il conflitto di responsabilità e per la mancanza di formazione. Nella ricerca l'infermiere può avere il ruolo di alleato, erogatore, coordinatore dell'assistenza e della ricerca; nonché di conduttore dello studio stesso. Gli infermieri possono essere coinvolti con livelli di partecipazione diversi: in qualità di membro del comitato etico del proprio ente, come collaboratori nell'ambito di progetti interprofessionali, come referenti di una sperimentazione clinica.

Risultati di un'indagine

A tale fine, si rappresenta che è stato effettuato uno studio di ricerca quantitativa all'interno di un'importante Azienda con l'obiettivo di verificare il numero di infermieri che si occupava attivamente di ricerca clinica, cercando di capire il ruolo che gli infermieri ricoprono nei trial clinici. È stato somministrato un questionario con 19 item a risposta chiusa a 100 infermieri che svolgono la loro attività presso unità operative semplici e complesse che si occupano di ricerca clinica. Il questionario analizzava diversi aspetti:

- dati relativi alla struttura, numero infermieristico e identificazione dell'equipe;
- dati sulla gestione dei protocolli sperimentali, quali il numero di protocolli eseguiti in un anno e tipologie;
- ruolo degli infermieri nel trial clinico.

È stato inoltre effettuato uno studio pilota con 30 questionari per valutarne la validità. Il primo dato significativo è quello riguardante la partecipazione al trial clinico all'interno della propria Unità Operativa, che è risultato positivo nel 56,5% del campione (Figura 1). È da dire però che solo l'10,9% (Figura 2) risulta essere inserito ufficialmente nell'équipe di ricerca clinica, e solo il 19,6% (Figura 3) elabora un piano d'assistenza per il paziente sottoposto a sperimentazione clinica.

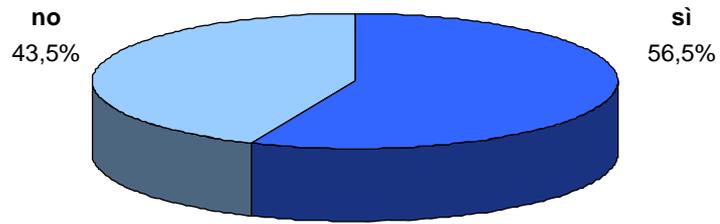


Figura 1. Partecipazione ad una sperimentazione clinica degli infermieri intervistati

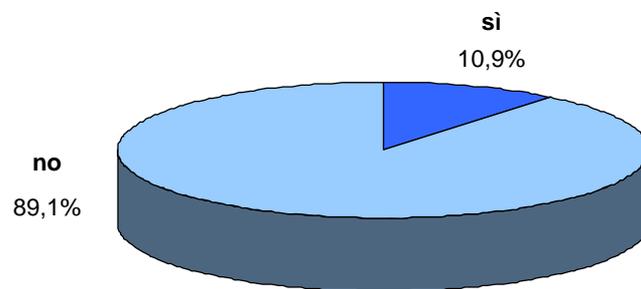


Figura 2. Inserimento ufficiale degli infermieri intervistati nell'équipe che valuta il caso

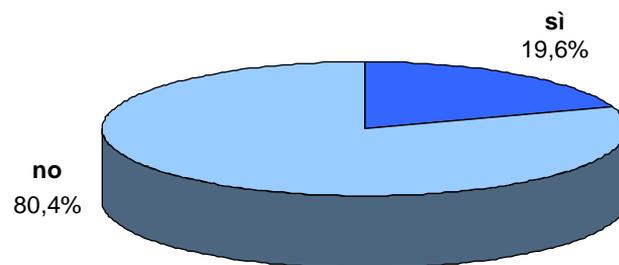


Figura 3. Preparazione da parte degli infermieri intervistati di un piano assistenziale per ogni paziente inserito nello studio

Conclusioni

Tutto ciò conferma l'assenza o quasi della figura infermieristica nel protocollo di ricerca. Ciò fa notare il disinteresse della classe medica nel coinvolgimento e la carenza di informazione/formazione nella categoria degli infermieri. Questo può essere inoltre motivato con la carenza e la scarsa motivazione del personale, il carico di lavoro aumentato, e un turn-over più rapido nelle Unità Operative.

La mancanza di riflessione, la scarsa visibilità infermieristica e la mancata autorealizzazione professionale possono giustificare solo in parte il clima di non riconoscimento del ruolo chiave che gli infermieri giocano nella ricerca.

Nonostante, però, non vi sia un riconoscimento della figura infermieristica dedicata alla sperimentazione clinica, ciò non toglie che tale figura non abbia, nel suddetto ambito, dei doveri deontologici etici e morali nei confronti dei pazienti che si sottopongono a cure sperimentali.

L'infermiere, infatti, si trova in una posizione di impegno attivo ed è per questo che si richiede una specifica preparazione teorica e un aggiornamento continuo.

Bibliografia

1. De Mattia M. *L'infermiere espatriato nei Paesi in via di sviluppo: cosmopolita critico ed illustre sconosciuto*. Firenze: Università degli Studi di Firenze;. 1997/98 [Tesi]. Disponibile all'indirizzo: http://inferetici.altervista.org/articoli/demattia_indice.htm; ultima consultazione 18/12/09.
2. Spinsanti S. *Bioetica e nursing: pensare, riflettere, agire*. Milano: McGraw-Hill; 2001.
3. Haber J, LoBiondo-Wood G. *Metodologia della ricerca infermieristica*. Milano: MacGraw-Hill; 1997

PROPOSTA DI UNA LINEA GUIDA BIOETICA PER I RICERCATORI DELL'ISS

Laura Guidoni

Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) esamina da quasi dieci anni le ricerche condotte dai ricercatori dell'Istituto che per vari motivi richiedono la valutazione da parte di un comitato etico indipendente. Le richieste di valutazione esaminate in questo periodo hanno messo in luce l'eterogeneità delle problematiche etiche presentate dalle ricerche e la difficoltà nella predisposizione di protocolli standardizzati per assicurare che non vi siano violazioni dei diritti e del benessere delle persone coinvolte nella ricerca. Nella sua attività di valutazione, il Comitato Etico dell'ISS ha sempre cercato di rappresentare anche un punto di riferimento dell'ISS per quanto riguarda le problematiche bioetiche connesse con la ricerca biomedica, in accordo con il proprio mandato che include la formazione nei riguardi dei ricercatori dell'ISS.

Fino a non molti anni fa la ricerca biomedica che si svolgeva prevalentemente in laboratorio non prestava particolare attenzione agli aspetti etici. La nascita del Comitato Etico dell'ISS risale a una decisione della Direzione dell'ISS che ha nominato nel 1995 una Commissione bioetica, nell'ambito del Comitato scientifico, formata quindi esclusivamente da personalità scientifiche sia interne che esterne all'Istituto. Questa Commissione, oltre a valutare alcune ricerche che potevano porre problemi etici, si è subito resa conto che era necessario proporre un vero e proprio Comitato indipendente, con caratteristiche di multidisciplinarietà e con competenze che fossero adeguate anche per valutare le sperimentazioni cliniche dei medicinali. Infatti in quegli anni si assisteva a un'evoluzione della normativa europea e italiana con la nascita dei Comitati etici per la sperimentazione di medicinali, accreditati dal Ministero della salute (oggi dall'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). Nasceva quindi il Comitato Etico dell'ISS.

Dalla sua istituzione ad oggi è enormemente cresciuto il numero delle ricerche che possono sollevare problemi etici, a causa del maggior ruolo dell'Istituto in campi eticamente sensibili, in primo luogo nella ricerca genetica ma anche nei settori di sanità ambientale, nel campo alimentare, nelle ricerche epidemiologiche e sugli stili di vita, tanto per fare qualche esempio. Oggi la ricerca biomedica che coinvolge esseri umani è sottoposta ai principi espressi nella Dichiarazione di Helsinki, che, nata nel 1964 in ambito medico, si rivolge a sperimentatori medici (1). La crescita di consapevolezza dei rischi di violare i diritti fondamentali della persona nella sperimentazione sull'uomo ha il suo fondamento nell'osservazione di molti casi di "malpractice", in cui la ricerca clinica si è svolta anche all'insaputa dei pazienti. I medici hanno perciò inserito i principi della Dichiarazione di Helsinki nel loro codice deontologico e anche nella ricerca sono tenuti a considerare al primo posto la salute, il benessere e i diritti del paziente che a loro si affida, rispetto al bene della società e agli avanzamenti della scienza.

Nel caso delle ricerche di laboratorio eseguite da ricercatori medici e non medici al di fuori della clinica, quando non ci si confronta direttamente con la salute della persona, vi è maggiore difficoltà a percepire il rischio di violare i diritti individuali. Inoltre la ricerca biomedica si trasferisce sempre più spesso dal bancone al letto del paziente e viceversa, senza pretendere sempre di dare risposte terapeutiche immediate, non sempre è agevole comprendere quale sia la procedura da seguire per tutelare le persone coinvolte. I ricercatori non medici generalmente

non hanno un codice deontologico. Ai tempi di Crick e Watson chiunque usasse e studiasse materiale di origine umana, incluso il DNA, non si sentiva tenuto ad alcuna attenzione nei riguardi delle persone che avevano offerto, quasi sempre inconsapevolmente, il loro materiale biologico per la ricerca. Nel passato si è assistito al caso che addirittura alcune linee di cellule tumorali siano contrassegnate da sigle che riconducono ai donatori, ignari sia dell'uso del materiale biologico da loro prelevato che della eventuale non voluta pubblicità, come nel caso delle cellule HeLa. In quel caso i figli della sfortunata donatrice hanno scoperto dopo molti anni che le cellule, l'esito della malattia e il nome della madre erano stati resi pubblici in molte sedi. Anche se il materiale biologico scartato durante un intervento chirurgico è stato all'epoca considerato non di proprietà del donatore, oggi ciò non sarebbe possibile e molte riviste si rifiuterebbero di pubblicare ricerche eseguite su materiale biologico su cui non c'è il consenso del donatore. Tuttavia anche in tempi recenti vi sono stati episodi di violazioni dei codici etici esistenti, per il semplice fatto che i ricercatori non erano al corrente dell'evoluzione delle problematiche. Le ricerche sono generalmente condotte da ricercatori non medici che operano per validare nuovi strumenti diagnostici o terapeutici ma più spesso per sviluppare nuove conoscenze, in settori particolarmente critici sotto il profilo bioetico: si pensi a tutto il settore delle neuroscienze o agli sviluppi della genomica e della proteomica.

Con lo sviluppo delle conoscenze scientifiche, quindi, la necessità di porre attenzione ai diritti e al benessere delle persone coinvolte è più stringente. L'adesione a codici di comportamento universalmente condivisi è diventata sempre più importante, con le nuove scoperte e con le nuove modalità della ricerca, che sono rivolte al paziente, per rendere più efficaci gli strumenti a disposizione del medico, ma che prendono anche dal paziente spunti e materiali per comprendere i complicati meccanismi della vita, sia che si tratti di patologie che di situazioni fisiologiche.

In questi anni sono stati sviluppati a livello internazionale diversi codici etici, ai quali ci si può riferire nello svolgimento delle ricerche. In primo luogo la citata Dichiarazione di Helsinki. Sempre in ambito medico, il *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) ha predisposto una serie di linee guida, fra cui quelle per la ricerca biomedica che coinvolge esseri umani (<http://www.cioms.ch/>). Una traduzione commentata è stata pubblicata sugli Annali dell'ISS (2). È di recente approvazione la Dichiarazione Universale di Bioetica dell'UNESCO (*United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*) (3). Infine in Europa vi sono gli importanti punti di riferimento rappresentati da documenti del Consiglio d'Europa, il più noto dei quali è la cosiddetta Dichiarazione di Oviedo (Convenzione dei Diritti dell'uomo in Biomedicina Consiglio d'Europa) (4) con il relativo Protocollo addizionale alla Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina, sul divieto di clonazione di esseri umani.

L'Unione Europea dal canto suo ha elencato i diritti dei cittadini europei nella Carta di Nizza, in cui si prevedono anche alcune protezioni nei riguardi della ricerca scientifica. Questo trattato, approvato dai Paesi facenti parte dell'UE al momento della sua approvazione è ora soggetto ad aggiornamenti seguendo le vicende dell'Europa allargata.

A livello nazionale alcuni Paesi si sono preoccupati di proporre codici etici o di fornire linee guida in relazione alla ricerca biomedica. Con il pragmatismo degli Stati Uniti, i *National Institutes for Health* (NIH) individuano tre tipi di ricerche non cliniche in cui è necessario provvedere alla tutela dei diritti delle persone, in accordo con i codici etici:

- ricerca su materiale prelevato dal corpo, come cellule, urine, sangue, altri fluidi biologici, tessuti, organi, capelli, unghie, denti, ecc., anche se non si prevede di conservare questo materiale;

- campioni residuali utilizzati per diagnostica, inclusi quelli che sarebbero stati eliminati se non fossero stati usati per la ricerca;
- informazioni personali, mediche che possono permettere l'identificazione anche se l'informazione non è raccolta per lo studio sperimentale. Ricerca su linee cellulari o campioni di DNA.

È universalmente riconosciuto che uno degli aspetti centrali per la tutela del diritto delle persone sia il consenso informato, cioè tutta la procedura che termina nel consenso, scritto, a partecipare alla ricerca. Tale procedura si fonda sulla parte informativa, sempre scritta, in cui lo sperimentatore spiega la proposta di partecipare alla ricerca, rendendo chiari gli obiettivi, i rischi e gli eventuali benefici. Questa procedura vale anche per la raccolta di campioni biologici.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) ha predisposto una linea guida che propone per la raccolta e l'uso di campioni biologici (*WHO Guideline for obtaining informed consent for the procurement and use of human tissues, cells and fluids in research*). In particolare propone un modello di consenso in cui riconosce tre possibili situazioni (5):

- **Consenso limitato (*Fully restricted consent*)**
Il donatore limita il consenso alla ricerca immediata e non consente ulteriore utilizzazione.
- **Consenso parzialmente limitato (*Partially restricted consent*)**
Il donatore acconsente all'utilizzazione del campione biologico nella ricerca immediata e in una ricerca successiva di un tipo specificato.
- **Consenso illimitato (*Unrestricted consent*)**
Il donatore consente all'uso del materiale biologico per ricerche di qualsiasi tipo in qualsiasi momento futuro.

In ogni caso il documento di consenso deve specificare il destino finale del campione, indicando quando dove e da parte di chi sarà operata l'eliminazione del materiale.

Va ricordato che esistono normative che proteggono la riservatezza dei dati soprattutto quando si tratti di dati relativi alla salute, e anche il richiamo a tali normative è necessario nella procedura di consenso. I campioni potranno essere:

- Completamente anonimi.
- Anonimizzati (riassociabili alle persone con un codice).
- Identificati.

Un altro importante strumento di tutela è rappresentato dalla valutazione da parte di un comitato di revisione indipendente, generalmente un comitato etico.

Le maggiori riviste che pubblicano in campo biomedico sempre più spesso chiedono che si dichiari se la ricerca, quando coinvolge esseri umani, è stata sottoposta al vaglio di un Comitato di questo tipo. In alternativa gli autori devono dichiarare se sono state seguite procedure in accordo con gli standard etici istituzionali e nazionali e con la Dichiarazione di Helsinki. (6).

Anche la Comunità europea, nei suoi programmi di finanziamento chiede la verifica degli aspetti etici. Ma in quali casi la ricerca di laboratorio solleva problemi etici? Quando è necessario chiedere una valutazione al comitato etico? Che tipo di consenso deve essere richiesto? Che tipo di protezione e di attenzione devono essere assicurate ai campioni biologici? Che attenzioni alla stesura, raccolta, elaborazione di questionari? Che tipo di garanzie debbono essere date?

In diverse istituzioni di vari Paesi sono state elaborate linee guida per assistere i ricercatori e per segnalare le situazioni che richiedono una valutazione. Queste linee guida sono elaborate considerando le tipologie di ricerche che l'Istituzione effettua e richiamano i codici etici.

Ad esempio, il già citato NIH ha un libretto grigio (Gray Booklet) che guida i ricercatori nel programmare il lavoro. Diverse Università hanno analoghi libretti informativi o linee guida locali, in cui si spiegano con vari livelli di dettaglio quali procedure sono da seguire e in quali casi le ricerche che richiedono attenzione.

Anche per l'ISS l'identificazione di una linea guida potrebbe meglio supportare le attività dei ricercatori assicurando una maggiore omogeneità nelle procedure e un più facile lavoro del Comitato Etico. In primo luogo si dovrebbero individuare i settori di ricerca suscettibili di sollevare problemi etici e le procedure più adatte, in accordo con gli aggiornamenti della normativa nazionale e dei codici etici internazionali. In particolare dovrebbero essere previste procedure standard, sotto il profilo etico, per le ricerche che utilizzano materiale biologico prelevato da volontari sani o portatori di patologie oppure che includono questionari e interviste, osservazioni su parametri fisici, accesso a dati sullo stato di salute, raccolta di dati sul materiale biologico, uso di sostanze anche non medicinali, mezzi diagnostici.

Alla luce di quanto detto appare opportuna la proposta di stendere un codice di comportamento, meglio definibile come una linea guida, che aiuti i ricercatori dell'ISS ad espletare le loro ricerche con la consapevolezza di non incorrere in violazioni dei diritti delle persone, utilizzando gli strumenti più opportuni per la loro tutela, principalmente il consenso informato e la valutazione da parte di un organismo indipendente quale il Comitato Etico. L'adesione volontaria a procedure standard, che richiamino esplicitamente i codici etici permetterebbe di migliorare la qualità della ricerca di un'istituzione che, come l'ISS, ha un rilievo nazionale e una visibilità internazionale.

Bibliografia

1. 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; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000. Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General Assembly, Washington 2002. Note of Clarification on paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004. Amended by 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponibile all'indirizzo: www.wma.net/e/policy/b3.htm; ultima consultazione 19/03/09.
2. Torlone G, Lolas Stepke F. Note di commento alla traduzione italiana delle linee guida del 2002 del Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS). *Ann Ist Super Sanità* 2003;39(2):283-291
3. United Nation Educational, Scientific and Cultural Organization. *Universal declaration on bioethics and human rights*. Paris: UNESCO; 2005. Disponibile all'indirizzo: portal.unesco.org/shs/en/ev.php-url_id=1883&url_do=do_topic&url_section=201.html; ultima consultazione 19/03/09.
4. Council of Europe. *Convention for the protection of human rights and dignity of human being with regards to the application of biology and medicine: Convention on human rights and biomedicine*. Strasbourg: Directorate of Legal Affairs; 1996 (DIR/JUR[96]14). Disponibile all'indirizzo: www.ich.org/mediaserver.jsr?@_id=482&@_mode=glb; ultima consultazione 19/03/09.
5. World Health Organization Research Ethics Review Committee (WHO ERC). *Informed consent form template for consent for storage and future use of unused samples*. Geneva: WHO.

Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/rpc/research_ethics/Informed%20consent%20for%20sample%20storage.doc; ultima consultazione 18/12/09.

6. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*. ICMJE; 2008. Available from: http://www.icmje.org/urm_full.pdf; last visited 2/12/2009

SIGNIFICATIVITÀ CLINICA E SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA

Massimo Ciccozzi

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Se la definizione di significatività statistica è chiara, quella di significatività clinica lo è molto meno. La significatività statistica (sintetizzata nel valore numerico di “P”) indica esclusivamente la probabilità che l’effetto osservato possa essere osservato casualmente nel caso sia vera l’ipotesi zero in base alla quale è stato progettato lo studio. Se il valore calcolato è più piccolo di quello predefinito in sede di progettazione dello studio è lecito respingere l’ipotesi zero. Comunque, affermare che esiste una significatività statistica non permette di trarre nessuna conclusione se non è chiaramente definito il livello critico prefissato di probabilità e non è chiaramente esplicitata l’ipotesi zero da respingere. Nella maggior parte dei casi l’ipotesi di partenza è che non vi siano differenze di effetto fra due interventi (che possono essere due differenti terapie o due osservazioni, ecc.) e il livello critico prefissato è il 5%. In tali casi, quindi, ottenere un risultato statisticamente significativo indica che si può respingere con il 95% di confidenza l’ipotesi che i due interventi abbiano lo stesso effetto nella popolazione rappresentata dal campione esaminato.

Il problema critico agli effetti di raccomandazioni utili per la pratica clinica è quale possa essere l’impatto sui malati di un risultato così espresso. Per stimare tale impatto è più ragionevole considerare invece l’intervallo di confidenza della differenza di esito osservata, espressa in termini di numero di pazienti da trattare. Inoltre un risultato isolato non permette di trarre conclusioni definitive, mentre un insieme di risultati è meglio stimato con una revisione sistematica e una meta-analisi che forniscano una stima dell’effetto con il suo intervallo di confidenza e una stima quantitativa di eterogeneità.

Ciò non significa che sia indispensabile attendere il risultato di numerosi studi e della relativa meta-analisi per apportare modifiche importanti alla pratica clinica. Possono esistere situazioni in cui l’effetto osservato è di tale rilevanza agli effetti della tutela della salute dei malati, che anche sulla base di un unico studio è opportuno modificare la pratica clinica (es. per riduzione sostanziale di mortalità osservata in uno studio).

La rappresentatività del campione (la dimensione campionaria) è una caratteristica importante di uno studio dal punto di vista statistico ed etico, necessario per avere poi dei risultati “statisticamente significativi”.

In termini pratici, e al di là delle formule matematiche, la dimensione di un campione deve essere tale da permettere di identificare come “statisticamente significativa” una differenza di effetto che sia spiegabile solo raramente da effetti casuali, ma anche tale da poter essere effettivamente rilevata se esiste, e da poter essere applicabile a tutta la popolazione da cui è stato estratto il campione. Questi termini corrispondono a: significatività, potenza, e rappresentatività e incorrono nella eticità di uno studio, inoltre possiamo anche dire che un risultato statisticamente significativo in uno studio di buona potenza può essere privo di valore predittivo per l’applicazione alla popolazione, se il campione non rappresenta – per aspetti demografici, genetici, fisiopatologici – la popolazione cui si intende applicare il risultato o se l’*endpoint* primario non risponde esattamente alla domanda clinica di interesse per la popolazione considerata, andando contro quelli che possono essere dei criteri etici di conduzione di uno studio.

Risulterebbe infatti non etico impegnare degli individui sani o malati che siano o delle risorse economiche e umane in uno studio di cui, non avendo a priori individuato una grandezza campionaria, non possiamo essere sicuri della validità statistica dei risultati, o se anche la grandezza campionaria fosse sufficiente, il campione non fosse rappresentativo della popolazione generale, o peggio se l'*endpoint* che si vuole valutare non fosse quello di cui la popolazione necessita.

In conclusione il senso statistico del termine “significativo” è piuttosto diverso da quello che gli si attribuisce nell’uso comune. Risultati statisticamente significativi possono essere scientificamente o clinicamente interessanti o importanti, ma possono anche non esserlo. Quando i risultati non sono statisticamente significativi, significa che non sono inconsistenti con l’ipotesi nulla. Questo però non significa che l’ipotesi nulla sia vera. In effetti nella letteratura scientifica la differenza tra effetto statisticamente significativo ed effetto clinicamente significativo può generare confusione. Non sempre viene discussa l’entità dell’effetto dimostrato in termini di impatto clinico, molto spesso infatti i ricercatori si accontentano di riportare la presenza di una significatività statistica. Tuttavia, è importante notare come un effetto statisticamente significativo possa sempre essere messo in evidenza, a condizione che il campione studiato sia sufficientemente ampio. La divisione significativo/non significativo ha due conseguenze principali: differenze clinicamente importanti osservate in studi piccoli sono dichiarate non significative e quindi ignorate. Diverso è il concetto di effetto clinicamente rilevante. L’effetto che si vuole misurare può essere una differenza di medie, una differenza di proporzioni, un rischio relativo, un rischio assoluto, un numero di casi da trattare per prevenire un evento, e così via a seconda del problema oggetto dello studio. In altri termini, non è sufficiente dire, per esempio, che un trattamento funziona, ma è anche necessario dire anche quanto funziona.

Questo significa formulare non solo un’ipotesi nulla di non effetto, ma anche un’ipotesi alternativa per quantizzare l’effetto atteso nella progettazione di uno studio. La dimostrazione di un effetto clinicamente rilevante deve essere l’obiettivo primario di uno studio. Un effetto clinicamente rilevante potrebbe essere definito come il minimo beneficio ottenibile, tale da indurre il medico a cambiare strategia nei confronti del paziente, per esempio consigliando un nuovo trattamento o verificando la presenza di un certo fattore di rischio per correggerlo.

Da questi due concetti di significatività statistica e rilevanza clinica deriva che l’assenza di evidenza non è evidenza di assenza, quindi un risultato non significativo non è sinonimo di studio negativo o di non effetto ma tutto quello che si può dire è che manca l’evidenza di un effetto. I risultati di uno studio non andrebbero riportati solamente come significativi o non significativi, ma dovrebbero essere interpretati nel contesto più generale dello studio e di altre evidenze a disposizione. Quindi l’entità dell’effetto e la rilevanza clinica dei relativi limiti di confidenza andrebbero sempre e comunque commentate, così come dovrebbero essere sempre discusse se esiste una direzione, un trend positivo o negativo di un effetto e se l’entità di questo effetto è tale da essere di rilevanza clinica e/o intermini di salute pubblica.

RUOLO DEL COMITATO DI BIOETICA DI UN'ISTITUZIONE SCIENTIFICA: IL CASO DELLA SINDROME DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE E IPERATTIVITÀ

Pietro Panei

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'istituzione di un registro nazionale di tutti i pazienti in età evolutiva, di età compresa tra 6 e 18 anni, affetti da sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), in trattamento multimodale (terapia psico-comportamentale più terapia farmacologica) rappresenta un caso paradigmatico del ruolo che un comitato di bioetica può svolgere. Il registro italiano dell'ADHD è, infatti, uno strumento di sanità pubblica che deve tutelare una popolazione "debole" rispetto al potenziale uso inappropriato di una categoria di farmaci particolarmente problematica qual è quella degli psicofarmaci. In Italia dal 1989, anno del ritiro dal commercio del Metilfenidato (Ritalin®), non era disponibile alcun farmaco indicato per il trattamento della sindrome. Si trattava di una situazione in palese contrasto con il dettato dell'art. 32 della costituzione che garantisce il diritto di cura. Peraltro in tutti i paesi europei questo farmaco o suoi analoghi erano da anni utilizzati per trattare bambini e adulti affetti da ADHD. Tuttavia, trattandosi di farmaci psicostimolanti della classe delle anfetamine, è necessario proteggere la popolazione pediatrica dal rischio di abuso e dal rischio di insorgenza di eventi avversi: garantire l'accesso alle cure solo ai soggetti che ne hanno effettivamente bisogno per condizione clinica e gravità dei sintomi. Il registro, quindi, è stato ideato e costruito per garantire:

- accuratezza della diagnosi;
- appropriatezza terapeutica;
- sicurezza d'uso del farmaco;
- integrazione di diversi strumenti terapeutici;

Una diagnosi accurata è condizione indispensabile per una terapia appropriata basata innanzitutto sull'approccio psico-comportamentale e, nei casi più gravi, sull'associazione di farmaco e psicoterapia.

La redazione del modulo di consenso informato è stato uno degli elementi critici nella stesura del protocollo scientifico del registro dell'ADHD. Si è dovuto coniugare rigore e completezza delle informazioni fornite alla chiarezza e alla comprensibilità del testo da parte di cittadini di ogni ceto socio-culturale.

L'interazione tra gruppo di coordinamento e Comitato di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità ha permesso, attraverso varie versioni, di redigere un modulo di consenso informato che concilia questi aspetti. Inoltre, si lascia ai minori e alle loro famiglie una settimana di tempo, dopo la proposta di arruolamento nel registro, per decidere se accettare il trattamento multimodale. In questo lasso di tempo possono, eventualmente, consultare il proprio medico di fiducia per essere supportati nella decisione.

Il trattamento farmacologico viene rivalutato semestralmente a garanzia di un uso limitato al tempo strettamente necessario per le finalità terapeutiche.

A due anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio del Metilfenidato (Ritalin®) e dell'Atomoxetina (Strattera®) 1.067 bambini e adolescenti sono stati sottoposti a trattamento

multimodale: 139 (13%) di questi hanno interrotto il trattamento con il farmaco per miglioramento del quadro clinico o inefficacia dei farmaci. Si sono verificati 39 eventi avversi. Considerato che la popolazione pediatrica italiana di età 6-18 anni è di circa 7 milioni e mezzo di individui (dato ISTAT) è evidente che il registro ha permesso di circoscrivere l'uso dei farmaci solo ai casi clinicamente più gravi che non rispondono al solo trattamento psico-comportamentale. Siamo, perciò, molto lontani dalle preoccupanti cifre registrate soprattutto oltre Atlantico ma anche in alcuni paesi europei (Belgio, Olanda, Regno Unito).

Si tratta anche di evitare che criteri troppo rigidi di accesso al trattamento farmacologico lo precludano a pazienti che ne trarrebbero beneficio. Ritengo che un Comitato di bioetica debba periodicamente verificare che ciò non accada nello spirito della nostra Costituzione prima richiamato.

L'ETICA È RESPONSABILITÀ

Rosaria Iardino

Network Persone Sieropositive onlus Italia, Milano

L'etica è la disciplina filosofica che ha come oggetto l'azione umana e i valori cui essa dovrebbe conformarsi. In linea generale questo termine è inteso come equivalente della parola "morale", anche se molti pensatori hanno voluto sottolinearne le differenze. Hegel, ad esempio, intendeva l'etica come l'aspetto concreto della morale, alla quale riservava un significato più astratto (es. la mente concreta sta all'etica, come il "mondo delle idee" sta alla morale). Anche Aristotele poneva una differenza filosofica, associando l'una all'eternità del mondo materiale (legato però al mutamento del tempo), e l'altra all'eternità delle sfere celesti (intesa come verità atemporale).

Nell'epicureismo e nello stoicismo, l'etica coincide con l'ucronia, che significa "vita al di fuori del tempo", ossia una percezione della realtà che in un istante collima unitariamente con uno stato di perfezione e beatitudine, trascendente l'esistenza comune.

Da Platone a Plotino, da Boezio a Tommaso D'Aquino, fino allo spiritualismo francese del '900, le opinioni connesse ai principi d'etica e morale si sono succedute con differenti sfumature e concezioni filosofiche.

Oggi la parola "morale" ha perso gran parte del suo significato originario, ed è comunemente utilizzata per definire una serie di consuetudini socialmente accettate, differenti da popolo a popolo e principalmente influenzate dalla cultura religiosa. Per questa ragione noi preferiamo parlare di "Etica" intesa come espressione di valori universali che prescindono dal tempo (e quindi dalla storia e dal succedersi degli usi e dei costumi sociali).

Da questo punto di vista esiste – o dovrebbe esistere – un'etica universale che, dal mondo delle idee, discende nel mondo dell'azione. Questa però non può che legarsi ineluttabilmente alla coscienza individuale, che essendo differente per ogni essere umano (secondo la sua evoluzione intellettuale e interiore), si trasforma nella vita in una differente scala di valori. Ad esempio, possiamo affermare che vivere preoccupandosi solo e unicamente di se stessi è meno elevato che occuparsi anche degli altri; però, non può esistere un metro di misura universale per valutare l'eticità delle altrui azioni.

In alcuni casi agire violentemente per proteggere un innocente da un sopruso, anche a rischio della propria vita, può rappresentare un atto d'elevato spessore etico. In altre circostanze la medesima azione, compiuta con volontà di vendetta e per un coinvolgimento personale, può essere considerata come un semplice esercizio di violenza.

Vi sono persone che dedicano la loro esistenza all'assistenza dei malati (in condizioni di vita tremende) e altri che, apparentemente, non si preoccupano delle altrui sofferenze; eppure, la storia passata e attuale, ci mostra come in alcuni casi la realtà sia molto diversa dalle apparenze. Alcuni individui traggono un piacere egocentrico nell'aiutare il prossimo, perché questo li fa sentire migliori, superiori, e porta loro il plauso della società; altri, che non sembrano disporre di particolari doti etiche, possono dimostrare la nobiltà della loro natura in una situazione di emergenza, rischiando totalmente la loro vita per aiutare un singolo individuo.

L'etica, esaminata in termini razionali e intellettuali, oppure emozionali e sentimentali, si trasforma facilmente in un codice di regolamentazioni comuni, dove il bene e il male, il giusto e l'ingiusto, non hanno più a che vedere con lo sviluppo consapevole dell'autocoscienza, quanto piuttosto con l'accettazione di una serie di convenzioni morali, ben distanti da quel bene superiore che dovrebbe essere rappresentato dal valore della libertà interiore.

Senza libertà, ossia in mancanza della capacità di scegliere secondo coscienza, a causa dei condizionamenti che ci rendono succubi di regole arbitrarie, non possiamo sviluppare una vera aderenza ad un'etica superiore.

In ultima analisi, esiste l'etica quando siamo in presenza della libertà vera, che presuppone una scelta consapevole, attuata secondo la propria coscienza e percezione del giusto e del non giusto.

Qualsiasi atto compiuto per salvaguardare la propria immagine di fronte al mondo, per quanto elevato e positivo possa apparire, non possiede di fatto una profonda eticità, in quanto privo di motivazioni che trascendono l'interesse personale.

Ugualmente, ogni atto compiuto sotto la pressione di un'educazione sociale condizionante, per quanto elevato e positivo possa apparire, non possiede di fatto una profonda eticità, perché privo di quella libertà nell'autocoscienza, che sola può descrivere il valore della vera etica.

L'etica, da questo punto di vista, non è più qualcosa che possa essere studiato e applicato, ma il risultato di una maturazione umana e di un'evoluzione interiore che porta alla vera libertà e alla coscienza di sé.

Per questa ragione, ci permettiamo di considerare il lavoro promosso dall'Istituto per l'Evoluzione Armonica dell'Uomo come un percorso di formazione etica, in quanto mirante a sviluppare nell'individuo la capacità di accrescere la consapevolezza di se stesso e del mondo in cui vive, e per questa ragione di porlo nelle migliori condizioni per essere responsabile di sé e dell'ambiente; perché, in ultima analisi, non può esistere una vera etica senza responsabilità, come non può esistere responsabilità, priva di autocoscienza e libertà di scelta.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2009 (n. 4) 17° Suppl.