

Rapporti

ISTISAN

13/24



Esercizi di etica della ricerca 2:
discussione di cinque casi controversi
(1993-2010)



ISSN 1123-3117

F. Rosmini, L. Ferrigno

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Esercizi di etica della ricerca 2:
discussione di cinque casi controversi
(1993-2010)**

Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN
13/24**

Istituto Superiore di Sanità
Esercizi di etica della ricerca 2: discussione di cinque casi controversi (1993-2010).
Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno
2013, ii, 36 p. Rapporti ISTISAN 13/24

Sono presentati cinque casi riguardanti ricerche con problemi etici segnalate in letteratura negli ultimi decenni. Per ciascun caso è stata elaborata una scheda descrittiva, formulate le principali questioni etiche sollevate e forniti argomenti di discussione. L'obiettivo è quello di fornire uno strumento che promuova la capacità personale di individuare e dare una giusta risposta a questioni etiche per le quali non ci sono chiare indicazioni da parte di linee guida o della normativa legale.

Parole chiave: Etica della ricerca; Formazione; Dilemmi etici; Consenso informato; Comitato etico; Placebo

Istituto Superiore di Sanità
Exercises of ethics of research 2: discussion of five controversial cases (1993-2010).
Francesco Rosmini, Luigina Ferrigno
2013, ii, 36 p. Rapporti ISTISAN 13/24 (in Italian)

Five cases are presented regarding researches with ethical problems reported in the literature over the last decades. A fact sheet was prepared for each case, the main ethical issues raised by the case have been formulated and topics for discussion are provided. The goal is promoting the personal ability to identify and give a right answer to ethical questions for which there are no clear indications from the guidelines or laws.

Key words: Ethics of research; Training; Ethical dilemmas; Informed consent; Ethics committee; Placebo

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

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

Citare questo documento come segue:

Rosmini F, Ferrigno L. *Esercizi di etica della ricerca 2: discussione di cinque casi controversi (1993-2010).* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/24).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

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



INDICE

Introduzione	1
Bibliografia	2
PARTE PRIMA	
Descrizione dei casi	
CASO 1. Somministrazione nei Paesi poveri di placebo a gestanti affette da HIV	7
Premessa	7
Descrizione dell'episodio.....	7
Per approfondire	8
Questioni sollevate dall'episodio	8
Domande	8
CASO 2. Ricerca basata sulla partecipazione della comunità.	
Progetto “Proteggere la comunità dal tabacco”.....	9
Premessa	9
Descrizione dello studio.....	9
Per approfondire	10
Questioni sollevate dallo studio	10
Domande	10
CASO 3. Una ricerca italiana sull'uso <i>off-label</i> di tre agenti anti-cancro.	
Contrasto di opinioni tra comitati etici.....	11
Premessa	11
Descrizione dello studio.....	11
Per approfondire	12
Questioni sollevate dallo studio	12
Domande	12
CASO 4. Screening dell'HIV in un'unità di terapia intensiva	13
Premessa	13
Descrizione dello studio.....	13
Per approfondire	14
Questioni sollevate dallo studio	14
Domande	14
CASO 5. Rifiuto di due comitati etici ad approvare un protocollo senza consenso informato. Protezione del principio d'autonomia o visione ristretta?	15
Premessa	15
Descrizione dell'episodio.....	15
Per approfondire	16
Questioni sollevate dall'episodio	16
Affermazioni	16

PARTE SECONDA

Discussioni dei casi

Discussion del CASO 1.

Somministrazione nei paesi poveri di placebo a gestanti affette da HIV.....	19
Domanda 1	19
Domanda 2	19
Domanda 3	20

Discussion del CASO 2.

Ricerca basata sulla partecipazione della comunità.	
Progetto “Proteggere la comunità dal tabacco”	21
Domanda 1	21
Domanda 2	21
Domanda 3	21
Domanda 4	22

Discussion del CASO 3.

Una ricerca italiana sull’uso off-label di tre agenti anti-cancro.	
Contrasto di opinioni tra comitati etici	23
Domanda 1	23
Domanda 2	23
Domanda 3	24
Domanda 4	24
Domanda 5	25
Domanda 6	25

Discussion del CASO 4.

Screening dell’HIV in un’unità di terapia intensiva.....	27
Domanda 1	27
Domanda 2	28
Domanda 3	29

Discussion del CASO 5.

Rifiuto di due comitati etici ad approvare un protocollo senza consenso informato.	
Protezione del principio d’autonomia o visione ristretta?	30
Affermazione 1	30
Affermazione 2	32
Affermazione 3	33
Allegato. Discussion del CASO 5	35
Cosa prevede la normativa italiana sull’utilizzo a fini scientifici di dati personali secondari....	35
Bibliografia	36

INTRODUZIONE

Nel documento *Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi* (Rapporto ISTISAN 12/31) (1) sono stati discussi quattro casi che hanno imposto negli anni '60 e '70 la questione dell'etica della ricerca all'attenzione dell'opinione pubblica. Si trattava dello studio di Tuskegee sulla sifilide conclusosi nel 1972, lo studio sull'epatite a Willowbrook conclusosi nel 1971, lo studio del Jewish Hospital di Brooklyn del 1963, l'esperimento di S. Milgram sull'obbedienza all'autorità conclusosi nel 1962. Nelle premesse del rapporto si sosteneva che l'applicazione di principi etici potrebbe differenziarsi da persona a persona e tra popolazioni e, per estensione, che ciò che non sia moralmente accettabile al presente lo sia stato in passato. Con ciò si intendeva far presente al lettore che non esiste nella nostra coscienza una soglia universale che infallibilmente ci permetta di stabilire ciò che è eticamente consentito e ciò che non lo è e che non si può tranquillamente bollare come colpevoli alcuni medici e scienziati del passato perché l'ambiente e la cultura cui appartenevano non li condusse a scelte etiche che a noi sembrano naturali.

Principalmente per questi motivi nel 1964 la World Medical Association promulgò la *Dichiarazione di Helsinki* (2), un codice deontologico per la ricerca medica su esseri umani, primo di una serie di documenti sull'etica della ricerca, quali:

- il *Belmont Report* della US National Commission for the Protection of Human Subjects for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research nel 1979 (3);
- le *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* del Council for International Organizations of Medical Sciences nel 1993 (ultima versione 2002) (4);
- la *US Federal Policy for the protection of Human subjects* (nota come *Common Rule*, 45 CFR part 46) nel 1981 (ultima versione 2009) (5);
- l'*Additional Protocol to the Convention of Human Right and Biomedicine Concerning Biomedical Research*, del Consiglio d'Europa nel 2005 (6).

A differenza di quest'ultimo documento rivolto agli stati membri del Consiglio d'Europa che prevede una convenzione che impegna gli stati che lo ratificano a renderlo legalmente operativo, gli altri documenti sono riconducibili secondo il diritto internazionale alla *soft law*, una definizione comunemente riferita a un documento che può indurre, ma non obbligare, le autorità politiche ad adottare le sue indicazioni come norme legali (7).

Oltre alle normative volontarie, l'Italia insieme alla maggior parte dei Paesi economicamente progrediti ha provveduto a dotarsi di leggi che regolamentano principalmente la ricerca clinica in particolare farmacologica e l'uso dei dati personali per attività scientifiche (8-14).

Attualmente un ricercatore che si appresta a progettare uno studio dispone, sempreché ne sia a conoscenza, di un consistente bagaglio di indicazioni riguardo agli standard etici che deve soddisfare nel realizzare una ricerca con esseri umani. Questo però tende a indirizzare la sua attenzione ad ottemperare alle linee guida o alle normative legali in maniera esclusiva, attraverso esercizi a volte complessi di interpretazione, sia quando le norme sono a carattere generale, sia quando si tratta di applicare procedure. Nel primo caso risulta ovvio il lavoro di trasposizione di un concetto generale ad una situazione contingente, nel secondo caso l'intenzione di specificità ricercata da chi ha stabilito la norma può risultare ambigua per chi la deve soddisfare come gli ingrandimenti che perdono sempre più risoluzione di *Blow-up*, il film di Antonioni.

In effetti un limite ammesso in genere nelle premesse delle linee guida è che non sia possibile fornire indicazioni, per quanto dettagliate, per tutte le possibili evenienze del mondo reale. È quindi necessario che il ricercatore rinunci ad un atteggiamento unicamente difensivo (es. informativa per uno studio dove i dilemmi e i dettagli sono trattati alla stessa maniera, ossia senza distinguere questioni critiche per le quali il soggetto di ricerca è chiamato ad una scelta da altri aspetti che prevedono un suo minor controllo) che può rendere le procedure di protezione dei soggetti di ricerca pesanti ed insensate e sia quindi in grado di fare delle scelte esprimendo il suo personale giudizio.

La discussione di casi nell'ambito dell'etica della ricerca è una pratica di formazione ampiamente riconosciuta (15, 16). I cinque casi che sono presentati in questo nuovo rapporto sono stati scelti per le peculiari difficoltà etiche del loro disegno. Il primo riguarda la scelta del trattamento di controllo, il secondo i rapporti con la popolazione, il terzo il trattamento *off-label* di farmaci, il quarto la mancanza di consenso informato, il quinto la mancanza di consenso all'utilizzo scientifico di dati personali.

Tranne il quinto, gli studi sono stati oggetto di esercitazione in un corso di etica della ricerca. Ciascun caso prevede una premessa che in poche righe ne riassume gli aspetti salienti, una descrizione che è la sintesi di una pubblicazione i cui dati bibliografici sono nel successivo paragrafo "Per approfondire" e quindi un elenco di domande od affermazioni da analizzare come esercizio. L'ultima parte del testo riprende i quesiti o le affermazioni alla fine delle cinque schede e fornisce risposte o argomenti a favore e contrari in parte sollevati dai partecipanti del corso di etica a cui i casi erano presentati nelle esercitazioni. Non debbono essere ritenute delle soluzioni, volutamente si è data la stessa rilevanza a risposte od argomenti in opposizione.

Come linee guida e normative non forniscono soluzioni ideali, anche l'analisi di casi presenta dei limiti. Se da un lato consente a persone inesperte dei fondamenti dell'etica di fornire la propria opinione, dall'altro tende a essere maggiormente influenzata da pregiudizi e suggestioni esterne. La descrizione dei casi, anche se involontariamente, privilegia il punto di vista dell'autore e la stessa scelta delle domande e la loro formulazione può influenzare o inibire l'analisi del lettore. A tale proposito la discussione dei casi svolta in classe, dovrebbe non solo vertere su risposte e argomenti sollecitati dai quesiti del rapporto, ma la stessa individuazione dei temi da discutere, attivata dal docente, dovrebbe dipendere dalle proposte dei discenti (16).

Bibliografia

1. Rosmini F, Ferrigno L. *Esercizi di etica della ricerca: discussione su quattro casi controversi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporto ISTISAN 12/31).
2. World Medical Association. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects*. 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>; ultima consultazione 29/5/2012.
3. 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. Department of Health & Human Services; 1979. Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>; ultima consultazione 15/10/13.
4. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS; 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf; ultima consultazione 15/10/13.
5. U.S. Department of Health & Human Services. *Code of Federal Regulations. Title 45 Public Welfare Department of Health and Human Services. Part 46 Protection of human subjects*.

Disponibile all'indirizzo: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>; ultima consultazione 15/10/13.

6. Council of Europe. *Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research*. Strasbourg: Council of Europe; 2005.
7. Schmidt H, Mehring S, McMillan J. Interpreting the Declaration of Helsinki (2008): “must”, “should” and different kinds of obligation. *Med Law* 2010;29:565-91.
8. Ministero della Sanità. Decreto 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. 191, *Suppl. Ordinario* n. 162, 18 agosto 1997.
9. Italia. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. *Gazzetta Ufficiale* n. 184, *Suppl. Ordinario* n. 130, 9 agosto 2003.
10. Italia. Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n.196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* n.174 *Suppl. Ordinario* n. 123, 29 luglio 2003.
11. Italia. Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici (Provvedimento del Garante n. 2 del 16 giugno 2004). *Gazzetta Ufficiale* n. 190, *Suppl. Ordinario* n.141, 14 agosto 2004.
12. Ministero della Salute. Decreto 17 dicembre 2004. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. *Gazzetta Ufficiale* n. 43, 22 febbraio 2005.
13. Agenzia italiana del farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci. *Gazzetta Ufficiale* n. 76, 31 marzo 2008.
14. Ministero della Salute. Decreto 8 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici. *Gazzetta Ufficiale* n. 96, 24 aprile 2013
15. Coughlin SS, Soskolne CL, Goodman KW. *Case studies in public health ethics*. Washington, DC: American Public Health Association;1997.
16. Murphy TF. *Case studies in biomedical research ethics*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2004.

PARTE PRIMA
Descrizione dei casi

CASO 1. SOMMINISTRAZIONE NEI PAESI POVERI DI PLACEBO A GESTANTI AFFETTE DA HIV

Premessa

Negli anni '90, è stata messa in dubbio l'eticità del placebo, utilizzato nei Paesi poveri, in sperimentazioni volte ad impedire la trasmissione di HIV dalla mamma al neonato. Le questioni emerse hanno influenzato la quinta revisione della Dichiarazione di Helsinki (Edimburgo, 2000).

Descrizione dell'episodio

Alla fine del 1999 più di 34 milioni di persone furono colpite da HIV, tra queste circa 5 milioni nell'ultimo anno (dati UNAIDS). Il numero totale di morti dall'inizio dell'epidemia fu di quasi 19 milioni, di cui 3.800.000 in età pediatrica.

Circa i due terzi di tutti gli infettati dal virus appartenevano alla popolazione sub-sahariana. In tale popolazione la trasmissione avviene principalmente per via eterosessuale o da madre a figlio (verticale).

Qualche anno prima, nel 1994 il Paediatric AIDS Clinical Trial Group aveva condotto un vasto trial in gestanti residenti in Paesi ricchi (Francia e USA). Era risultato che senza allattamento al seno, il regime 076 del farmaco anti-retrovirale zidovudine (AZT) riduceva la trasmissione verticale dell'HIV dal 25 all'8%, per tale ragione venne subito adottato dalla maggior parte dei Paesi sviluppati.

Il regime 076 era costoso e complesso. Si articolava in tre fasi: nella prima, relativa alle sei settimane precedenti al parto, si procedeva alla somministrazione orale di AZT; nella seconda, durante il travaglio e il parto, si somministrava per endovena AZT, nella terza si somministrava giornalmente al neonato AZT sotto forma di sciroppo per sei settimane. Anche a prescindere dal costo esorbitante (800 \$ a trattamento), questa procedura risultava non attuabile nei Paesi poveri in quanto la maggior parte delle gestanti era in condizione di accedere a cure prenatali solo al termine della gravidanza, o addirittura solo durante il parto ed inoltre non erano normalmente disponibili i dispositivi idonei alla somministrazione del farmaco.

Esistevano pertanto indiscutibili ragioni per procedere alla sperimentazione di un regime efficace, più breve, più semplice e relativamente economico (50 \$ a trattamento rispetto a una spesa media pro capite per l'assistenza sanitaria in alcuni dei Paesi africani di 5\$ all'anno).

Da alcuni risultati secondari e parziali del trial sul regime 076 si ipotizzò che quasi lo stesso effetto protettivo poteva essere ottenuto con regimi ridotti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità decise pertanto di coordinare una serie di ricerche internazionali mirate alla progettazione di tali interventi. Si trattava per lo più di trial controllati e randomizzati, condotti in Paesi poveri, con somministrazione di placebo al gruppo di controllo.

Questi trial provocarono accese critiche nel mondo occidentale. Si ritenevano non etici in quanto i partecipanti sorteggiati nel gruppo di controllo furono trattati con placebo e non con la terapia già disponibile. Nel 1997, Lurie e Wolf pubblicarono un articolo dove erano elencati 15

di questi trial finanziati da prestigiose istituzioni internazionali da loro ritenuti non etici. Marcia Angell, direttrice della prestigiosissima rivista *The New England Journal of Medicine*, li paragonò al famigerato studio di “Tuskegee”. A difendere i trial oltre alle grandi istituzioni promotori si schierarono i ricercatori degli stessi Paesi poveri coinvolti in tali ricerche, irritati dall’imperialismo etico dei bioeticisti occidentali. L’AIDS Research Committee of the Uganda Cancer Institute sostenne: “Questi sono studi ugandesi condotti da ricercatori ugandesi su Ugandesi [...]. Non sono gli NIH (USA) a condurre gli studi in Uganda, ma Ugandesi che conducono i loro studi sulla propria gente, per il bene della propria gente”.

Per approfondire

De Zulueta P. Randomised placebo-controlled trials and HIV-infected pregnant women in developing countries. Ethical imperialism or unethical exploitation? *Bioethics* 2001;15:289-311.

Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the Human immunodeficiency virus in developing countries. *New England Journal of Medicine* 1997;337:853-56.

Annas GJ, Grodin MA. Human rights and maternal-fetal HIV transmission prevention trials in Africa. *American Journal of Public Health* 1988; 88:560-3.

Questioni sollevate dall’episodio

Per ciascuna delle seguenti domande trovare argomenti contrari o a favore. La discussione del caso è a pagina 19.

Domande

1. Ci sono soluzioni alternative più idonee per prevenire la trasmissione verticale di HIV nei Paesi poveri? Se sì, perché? Se no, perché?
2. Era giusto che questi trial prevedessero un gruppo placebo di confronto quando esisteva un trattamento efficace? Se sì, perché? Se no, perché?
3. Era possibile disegnare uno studio epidemiologico adeguato per verificare l’efficacia del regime ridotto senza utilizzare il placebo?

CASO 2.

RICERCA BASATA SULLA PARTECIPAZIONE DELLA COMUNITÀ. PROGETTO “PROTEGGERE LA COMUNITÀ DAL TABACCO”

Premessa

La cosiddetta “Ricerca Basata sulla Partecipazione della Comunità” (RBPC) si avvale della collaborazione di ricercatori professionisti e membri della comunità in studio. È solitamente condotta dove ci sono ingiustizie sociali allo scopo di promuovere cambiamenti politici e ambientali, più che modifiche dei comportamenti personali.

Questo tipo di ricerca è stato fonte di polemiche tra i responsabili di un progetto scientifico e il comitato etico della loro istituzione di appartenenza. La vicenda è descritta secondo quanto riportato dai ricercatori.

Descrizione dello studio

Il progetto denominato “Proteggere la comunità dal tabacco” iniziò nel 2002, riguardava due quartieri degradati di San Francisco, abitati da afro-americani, dei quali il 48% riferiva di essere fumatore ed il 55% riteneva “di non poter fare niente per migliorare la propria salute”.

I ricercatori dell’Università di San Francisco assieme ad un istituto di ricerca privato stabilirono una collaborazione con un gruppo di residenti dei due quartieri. L’obiettivo era pianificare delle strategie per indurre i residenti a smettere di fumare.

Indagini iniziali suggerirono di approfondire le informazioni sulla vendita di sigarette sciolte. Vendere sigarette sciolte era illegale ma questa proibizione tendeva ad essere disattesa.

Si decise quindi di effettuare un’indagine di carattere osservazionale per verificare quanto fosse frequente nei due quartieri la vendita di sigarette sciolte. Il comitato etico dell’università approvò lo studio osservazionale.

I membri della comunità che collaboravano allo studio ritenevano poco fattibile condurre lo studio osservazionale. Alcune rivendite erano in zone dove trattenersi poteva essere pericoloso e il tempo tra un acquisto di sigarette e l’altro poteva essere lungo.

Staff locale e ricercatori accademici decisero allora di rinunciare allo studio osservazionale optando per uno studio con un intervento sperimentale. Venne quindi richiesta al Comitato etico l’approvazione della modifica, il quale espresse una serie di obiezioni.

Rispetto alle obiezioni del Comitato etico i ricercatori replicarono come segue:

- a. L’RBPC si basava sull’equilibrio di competenze tra lo staff accademico e quello locale.
Lo staff locale non sarebbe stato quindi pagato solo per compiti esecutivi come comprare sigarette.
- b. Lo staff locale non avrebbe commesso alcun reato perché non era illegale comprare sigarette sciolte (illegale era solo venderle).
- c. I rivenditori che durante la raccolta dati avessero venduto sigarette sciolte non sarebbero stati perseguiti perché avrebbero goduto dell’immunità accordata dalla magistratura per l’effettuazione dello studio.

- d. Sarebbe stata assicurata la Protezione totale dei dati riconducibili a persone.
- f. La presa di coscienza della comunità riguardo alla possibilità di controllare l'abitudine di fumare sarebbe stata un obiettivo così rilevante a livello sociale e sanitario da prevalere sugli aspetti negativi della ricerca.
- g. Studi del tutto analoghi erano stati approvati da altri comitati etici.

Il Comitato etico non approvò comunque lo studio, lo staff locale lo realizzò di sua iniziativa, ma i suoi risultati non poterono essere utilizzati in ambito scientifico.

I ricercatori accusarono il Comitato etico di commettere un grave errore culturale. Per i ricercatori, il Comitato etico, seguendo la normativa USA aveva ritenuto che un soggetto di ricerca fosse “un individuo vivente i cui dati sono ottenuti attraverso un intervento del ricercatore o un’interazione col ricercatore”, vedeva quindi i rivenditori di sigarette come soggetti di ricerca. I ricercatori invece attraverso il rivenditore di sigarette intendevano ottenere dati sulla rivendita che considerano il vero soggetto della ricerca.

Il concetto di “soggetto umano di ricerca” sarebbe problematico per la RBPC, perché a causa degli obiettivi politici ed ambientali di questo tipo di ricerca risulta difficile stabilire quanto l’individuo sia alla base delle sue indagini. Di fatto il progetto intendeva registrare solo il modo di vendere le sigarette, ma nessun dato personale dei rivenditori.

Vale la pena aggiungere che questo punto di vista si armonizza con la cosiddetta “Etica comunitaria”, per la quale il soggetto individuale non sarebbe l’obiettivo principale del pensiero etico in quanto gli esseri umani sono profondamente e fondamentalmente inseriti in una matrice sociale, e le deliberazioni etiche dovrebbero per prima cosa considerare tale matrice ed il suo significato.

Per approfondire

Malone RE, Yerger VB, McGruder C, Froelicher E. “It’s like Tuskegee in reverse”: a case study of ethical tensions in institutional review board review of community-based participatory research. *Am J Public Health* 2006;96:1914-9.

Callahan D. Principlism and communitarianism. *J Med Ethics* 2005;29:287-91.

Questioni sollevate dallo studio

Per ciascuna delle seguenti domande trovare argomenti contrari o a favore. La discussione del caso è a pagina 21.

Domande

1. Quale poteva essere uno schema di studio osservazionale volto a stimare la quota di rivendite che smerciavano sigarette sciolte?
2. Quale tipo di problema è stato individuato nello studio osservazionale?
3. In cosa consisteva l’intervento sperimentale e quali vantaggi avrebbe avuto?
4. Il Comitato etico trovò che l’approccio sperimentale comportava quattro problemi etici, quali?

(Basate la risposta sulle repliche dei ricercatori riportate nella descrizione dello studio)

CASO 3.

UNA RICERCA ITALIANA SULL'USO OFF-LABEL DI TRE AGENTI ANTI-CANCRO. CONTRASTO DI OPINIONI TRA COMITATI ETICI

Premessa

Un trattamento *off-label* consiste nell'utilizzo di un farmaco in commercio al di fuori delle indicazioni per le quali è stato autorizzato. Il diritto alla libertà di cura consente al medico di ricorrere all'uso *off-label* di farmaci per pazienti che non rispondono ai trattamenti approvati dal ministero.

I promotori di uno studio sull'uso *off-label* di alcuni farmaci hanno ricevuto giudizi contrastanti dei comitati etici ai quali era stato presentato il protocollo dello studio.

Descrizione dello studio

Nell'aprile del 2003, il Gruppo di ricerca sui farmaci di Careggi intendeva promuovere uno studio che avrebbe coinvolto 28 centri clinici. Lo studio riguardava una serie di somministrazioni *off-label* di tre agenti anti-cancro (gemcitabine, oxaliplatin, docetaxel).

L'iniziativa era stata approvata della Commissione terapeutica dell'Ospedale Careggi che aveva stabilito che, pur mancando l'approvazione ministeriale, esistevano prove convincenti a sostegno della validità di tali trattamenti terapeutici.

Il protocollo dello studio prevedeva l'arruolamento consecutivo (con specifici criteri di inclusione per assicurare l'omogeneità dei pazienti reclutati) di tutti i pazienti che ricevevano questi trattamenti. La sopravvivenza a 12 mesi era l'unico esito che si prevedeva di verificare.

Lo studio, secondo i promotori, intendeva registrare storie terapeutiche senza pretesa di condizionare la cura dei pazienti. In ogni caso il trattamento sotto esame sarebbe stato assegnato sulla base delle scelte del paziente e dell'oncologo che lo aveva in cura.

La pratica *off-label* idealmente riguarda situazioni eccezionali della pratica clinica, ma di fatto può divenire così comune da arrivare a condizionare la strategia commerciale dei produttori di farmaci. L'uso esteso *off-label* dei farmaci fa risparmiare ai produttori i fondi per ottenere l'approvazione ministeriale. Se da un lato ciò può consentire di dedicare maggiori investimenti allo sviluppo di nuovi farmaci, dall'altro può diminuire l'interesse dei produttori a dimostrare sperimentalmente la sicurezza e l'efficacia delle nuove applicazioni. Inoltre per le sperimentazioni finanziate risulterebbe maggiormente conveniente verificare gli effetti più facilmente dimostrabili anche se clinicamente meno rilevanti (es. esiti surrogati) e confidare nella pratica *off-label* per altre applicazioni meno certe o più costose da fare approvare.

Ciascuno dei 28 centri clinici trasmise il protocollo al comitato etico di riferimento. Lo studio fu approvato da 22 comitati etici, ma rifiutato da 6 comitati etici con 5 motivazioni diverse.

Per approfondire

Santarasci B, Messori A, Pelagotti F, Trippoli S, Vaiani M. Heterogeneity in the evaluation of observational studies by Italian ethics committees. *Pharm World Sci* 2005; 27:2-3.

Stafford RS. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-9.

Questioni sollevate dallo studio

Per ciascuna delle seguenti domande trovare argomenti contrari o a favore. La discussione del caso è a pagina 23.

Domande

1. Esiste un potenziale conflitto etico tra l'uso *off-label* di un farmaco e la ricerca clinica che ne può derivare?
2. Ritenete importante distinguere se l'uso *off-label* di un medicinale sia dovuto alla mancanza dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) o ad un'insufficiente verifica scientifica?
3. Uno studio come questo potrebbe avere impliciti interessi commerciali?
4. I promotori presentarono al comitato etico lo studio come osservazionale. Ritenete che poteva definirsi tale?
5. Qual è lo studio che ha il disegno maggiormente compatibile con la natura *off-label* della terapia?
6. I promotori dello studio ritenevano che il comitato etico non dovesse chiedere modifiche del disegno di uno studio osservazionale. Siete d'accordo?

CASO 4. SCREENING DELL'HIV IN UN'UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

Premessa

Tra il settembre 1993 ed il febbraio 1994, i pazienti dell'unità chirurgica di terapia intensiva del King Edward VIII Hospital, un ospedale universitario di Durban in Sud Africa, furono sottoposti per fini scientifici al test dell'HIV.

Tutti i pazienti parteciparono a loro insaputa allo studio, nessuno escluso. Non venne richiesto il consenso informato, perché il comitato etico aveva approvato lo studio.

Il *British Medical Journal* pubblicò lo studio chiedendosi se studi simili fossero pubblicabili.

Descrizione dello studio

In Sud Africa, alla fine del 1992, la diffusione dell'HIV stava raggiungendo proporzioni epidemiche, oltre 300 000 persone erano infette. Nel 1994 si stimò che nel 2010 l'infezione avrebbe colpito 1,2 milioni di persone, e che se si fossero avverate le peggiori previsioni, la mortalità connessa avrebbe avuto un drammatico impatto sulle risorse sanitarie del Paese.

A causa dell'insufficienza di posti-letto i protocolli di studio negavano a un quinto dei pazienti il ricovero nell'unità chirurgica di terapia intensiva, in quanto su di loro la terapia intensiva sarebbe stata meno efficace.

Molti dei pazienti erano ammessi anche se sieropositivi per l'HIV, ma i clinici ritenevano che la terapia intensiva non desse buoni risultati su tali soggetti. Prima di respingerli però era necessario disporre di conclusioni scientificamente valide.

Nel settembre 1993 si decise di intraprendere uno studio che prevedeva di sottoporre per 6 mesi tutti i pazienti appena ricoverati ad un test di screening per l'HIV con successiva conferma per i positivi. Venne perciò utilizzata un'aliquota del sangue prelevato per gli esami prescritti dai medici curanti. In tutto furono esaminati 402 soggetti.

Né lo staff medico dell'unità intensiva, né i pazienti furono messi a conoscenza dei risultati. Il protocollo prevedeva però delle eccezioni. La condizione riguardo all'HIV di singoli pazienti sarebbe stata resa nota allo staff in caso di punture accidentali o di ricorso all'emodialisi.

Al momento della dimissione tutti i 303 pazienti ancora in vita furono informati di essere stati esaminati per HIV, spiegando loro le ragioni di tale iniziativa e che se avessero voluto avrebbero potuto conoscere il risultato di tale esame. In caso di rivelazione della sieropositività fu previsto un servizio di sostegno psicologico. Tre pazienti chiesero di conoscere i risultati; nessuno obiettò che non era stato richiesto il loro consenso informato.

Successivamente tutti i documenti connessi con lo studio furono resi permanentemente anonimi.

L'analisi dei dati portò a concludere che sebbene la morbosità fosse più elevata nel gruppo HIV positivo rispetto a quello HIV negativo, non esistevano differenze di mortalità tra i due gruppi tali da far ritenere la sieropositività un criterio di esclusione per l'accesso alla terapia intensiva.

Il *British Medical Journal* pubblicò lo studio insieme ad un articolo critico di commento in cui si sostiene che lo studio fu possibile solo in quanto i soggetti reclutati erano poveri neri non coscienti dei loro diritti.

Per approfondire

Bhagwanjee S, Muckart DJJ, Jeena PM, Moodley P. Does HIV status influence the outcome of patients admitted to a surgical intensive care unit? A prospective double blind study. *BMJ* 1997;314:1077-81.

Jansen TC, Kompanje EJO, Druml C, Menon DK, Wiedermann CJ, Bakker J. Deferred consent in emergency intensive care research: What if the patient dies early? Use the data or not? *Intensive Care Med* 2007;33:894-900.

Masterton M, Helgesson M, Hoglund A, Hansson MG. Queen Cristina's moral claim on the living: Justification of a tenacious moral intuition. *Medicine, Health Care and Philosophy* 2007;10:321-7.

Questioni sollevate dallo studio

Per ciascuna delle seguenti domande trovare argomenti contrari o a favore. La discussione del caso è a pagina 27.

Domande

1. Quali obiezioni fareste agli argomenti dei ricercatori (riportati nel testo), utilizzati dai responsabili dello studio per giustificare la scelta di non ottenere il consenso informato dai soggetti in studio?
2. Ritenete che modifiche al disegno dello studio avrebbero eliminato il problema del consenso informato?
3. Il comitato etico consente lo studio sulla base di quattro ragioni, provate ad indovinare quali?

CASO 5.

RIFIUTO DI DUE COMITATI ETICI AD APPROVARE UN PROTOCOLLO SENZA CONSENSO INFORMATO. PROTEZIONE DEL PRINCIPIO D'AUTONOMIA O VISIONE RISTRETTA?

Premessa

I comitati etici e i garanti per la protezione dei dati personali di molti Paesi richiedono un esplicito e specifico consenso informato per studi osservazionali ed epidemiologici così come per studi interventistici.

Sono noti però episodi di studi non realizzati in quanto una interpretazione ristretta del consenso ha introdotto la distorsione della rappresentatività del campione di soggetti o ridotto irreparabilmente il tasso di risposta.

Abbassando la validità degli studi scientifici, questo approccio nega ai pazienti l'accesso ai benefici del progresso medico.

Prendendo ad esempio uno studio epidemiologico non realizzato, M.G. Hansson sostiene che i comitati etici dovrebbero adottare una visione più ampia del consenso.

Sono considerati possibili argomenti contrari.

Descrizione dell'episodio

Tra il 1960 ed il 1980, in Svezia, ragazze che si temeva sarebbero diventate eccessivamente alte, furono trattate con estrogeni allo scopo di bloccare anticipatamente la crescita.

Il trattamento era sperimentale, mancavano notizie di eventi avversi e comunque gli effetti a lungo termine non erano ancora rilevabili.

Si sapeva di un aumento del rischio di cancro al seno, ma non era chiaro se potesse dipendere da esposizioni molto lunghe, da dosi elevate o da una marcata suscettibilità nelle adolescenti.

Passati 25 anni un gruppo di ricercatori progettò di stimare il rischio di cancro in tale popolazione, utilizzando, senza il consenso delle donne interessate, i dati del Registro nazionale sul cancro, del Registro nazionale sulle cause di morte, e delle cartelle cliniche.

Si ebbe il timore che l'ottenimento del consenso informato, a causa dell'argomento spiacevole, potesse limitare la partecipazione. Il comitato etico però ritenne che il protocollo dovesse prevedere il consenso informato, specifico ed esplicito di ciascuna partecipante.

In polemica con il comitato etico, il gruppo di ricerca condusse uno studio qualitativo con interviste telefoniche semi-strutturate a 22 donne.

Le donne espressero il loro disappunto perché lo studio non era ancora iniziato, chiedendo inoltre quante di loro si sarebbero ammalate e quale fosse il loro rischio individuale.

Sul consenso informato riferirono opinioni discordanti. Un gruppo riteneva l'ottenimento del consenso una condizione necessaria mentre un altro pensava fosse sufficiente avere la possibilità di rifiutare lo studio.

Alcune delle partecipanti espressero poi preoccupazioni riassumibili nell'affermazione "Sarà pure giusto che ci sia una richiesta preventiva di consenso, ma se rifiutano tutte allora non si potrà mai sapere se esiste un pericolo".

In effetti, se solo poche donne avessero rifiutato, ciò sarebbe stato sufficiente a mettere in pericolo lo studio in quanto un numero di soggetti ridotto avrebbe potuto non consentire il raggiungimento della significatività statistica anche di risultati di valore.

Dopo alcuni passaggi alla Swedish Data Inspection Authority e al National Board of Health and Welfare, lo studio fu comunque respinto dal Comitato etico regionale del Karolinska Institute nel 1999 e da quello della Facoltà di medicina dell'Università di Göteborg nel 2000.

La discussione etica al riguardo era ancora in corso nel 2010 quando Mats G. Hansson descrisse questo episodio su una rivista scientifica proponendo un punto di vista dell'autonomia nella ricerca epidemiologica che condurrebbe ad una visione più articolata sull'ottenimento del consenso informato in contrasto a quanto deciso dai due comitati etici svedesi.

Per approfondire

Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. Geneva: CIOMS; 2002.

Doyal L. Journal should not publish research to which patients have not given fully informed consent – with three exceptions. *BMJ* 1997;314:1107-11.

Hansson MG. Need for a wider view of autonomy in epidemiological research. *BMJ* 2010; 340:1172-4.

Hultman CM, Lindgren A-C, Hansson MG, Carlstedt-Duke J, Ritzen M, Persson I, et al. Ethical issues in cancer register follow-up of hormone treatment in adolescence. *Public Health Ethics* 2009; 2:30-6.

Tobias J. BMJ's present policy (sometimes approving research in which patients have not given fully informed consent) is wholly correct. *BMJ* 1997;314:1111-3.

Questioni sollevate dall'episodio

Per ciascuna delle seguenti domande trovare argomenti contrari o a favore. La discussione del caso è a pagina 30.

Affermazioni

1. Consenso informato

“L'autonomia, intesa come facoltà del singolo di scegliere se partecipare ad uno studio scientifico, non è una condizione indipendente e primaria rispetto al bilancio dei rischi e benefici previsti dallo studio”.

2. Esenzioni etiche

“Se per i partecipanti si prevede solo un rischio minimo è accettabile che il reclutamento non preveda il loro consenso”.

3. Ruolo delle autorità

“L'autonomia allargata dei partecipanti di uno studio scientifico può essere esercitata indirettamente (delegata) attraverso i diritti e doveri di cittadinanza”.

PARTE SECONDA
Discussioni dei casi

DISCUSSIONE DEL CASO 1. SOMMINISTRAZIONE NEI PAESI POVERI DI PLACEBO A GESTANTI AFFETTE DA HIV

Domanda 1

Ci sono soluzioni alternative più idonee per prevenire la trasmissione verticale di HIV nei Paesi poveri? Se sì, perché? Se no, perché?

Possibili argomenti

Sì, perché

Nelle condizioni economiche dei Paesi più poveri l'educazione sanitaria, l'aumento delle forniture di acqua pulita, gli integratori alimentari per rafforzare le difese immunitarie delle gestanti avrebbero potuto essere soluzioni più realistiche e complessivamente più efficaci, dal momento che un trattamento con il regime 057 costava 800\$, ma anche uno dei primi trattamenti ridotti (Thay) costava 50\$ (ora ne esistono di più economici), rispetto a una spesa media pro capite per l'assistenza sanitaria che in alcuni dei Paesi africani era di soli 5\$ all'anno.

No, perché

Soluzioni non farmacologiche sono adatte per strategie da applicare a tutta la popolazione ma non rispondono alla domanda di cura delle gestanti HIV positive.

Il costo ridotto del trattamento poteva essere alla portata di una fascia più ampia della popolazione locale. Per i più poveri sarebbero stati possibili aiuti esterni.

Domanda 2

Era giusto che questi trial prevedessero un gruppo placebo di confronto quando esisteva un trattamento efficace? Se sì, perché? Se no, perché?

Possibili argomenti

Sì, perché

I principi delle linee guida devono essere applicati tenendo conto dei fattori ambientali locali. In questo senso perché sia valevole il principio di Helsinki non basta che esista il trattamento riconosciuto efficace, ma che sia normalmente disponibile.

Il regime 076 progettato per popolazioni ricche ed evolute non poteva essere messo in pratica in aree ove mancavano le corrispondenti tradizioni e le necessarie infrastrutture.

I bambini delle gestanti assegnate al placebo furono sfortunati, ma non trattati ingiustamente in quanto al di fuori dello studio non era disponibile alcun trattamento terapeutico riconosciuto efficace.

Proprio il tentativo di alleviare lo svantaggio sanitario della popolazione, era alla base del disegno di questi trial.

No, perché

La Dichiarazione di Helsinki prescrive che non si può utilizzare come trattamento alternativo un placebo nei casi in cui la mancata somministrazione del trattamento di confronto efficace (Regime 076) può portare a gravi conseguenze (figlio HIV positivo).

Questi trial non rispettavano il principio dell'*equipoise* (nessun vantaggio a priori ad essere assegnati al gruppo sperimentale piuttosto che al gruppo di confronto) in quanto era scientificamente noto che i neonati delle madri del gruppo placebo avrebbero rischiato maggiormente di infettarsi rispetto ai neonati delle madri del gruppo col trattamento sperimentale.

Domanda 3

Era possibile disegnare uno studio epidemiologico adeguato per verificare l'efficacia del regime ridotto senza utilizzare il placebo?

Possibili argomenti

Sì, perché

Al posto di un trial a due bracci per verificare la “superiorità” di efficacia del regime ridotto rispetto al placebo, sarebbe stato possibile progettare un trial a due bracci: regime ridotto verso regime 076 per verificare non la superiorità (impossibile date le premesse), ma almeno la sostanziale equivalenza di efficacia dei due regimi.

In alternativa si poteva scegliere di confrontare il gruppo trattato col regime ridotto rispetto a un gruppo di controllo storico, utilizzando i dati sugli esiti di casi già avvenuti.

No, perché

Un trial di equivalenza è meno fattibile rispetto a un trial di superiorità in quanto necessita di un campione più numeroso o di tempi più lunghi.

Nella grave situazione epidemica di quegli anni qualsiasi ritardo avrebbe prodotto un numero di bambini con HIV superiore a quello del gruppo con placebo.

Le grandi istituzioni pubbliche che controllano la ricerca farmacologica e le aziende farmaceutiche ritengono più opportuno che l'efficacia delle terapie farmacologiche sia misurata rispetto al placebo.

Trial basati su un confronto con un gruppo di controllo storico danno risultati imprecisi e di validità dubbia.

DISCUSSIONE DEL CASO 2. RICERCA BASATA SULLA PARTECIPAZIONE DELLA COMUNITÀ. PROGETTO “PROTEGGERE LA COMUNITÀ DAL TABACCO”

Domanda 1

Quale poteva essere uno schema di studio osservazionale volto a stimare la quota di rivendite che smerciavano sigarette sciolte?

Possibili argomenti

I ricercatori prendono in rassegna tutte le rivendite di tabacchi dei due quartieri e stabiliscono se necessario un piano di campionamento.

Un membro dello staff locale deve assistere in incognito e registrare il tipo di vendita di sigarette secondo modalità standard. Le modalità standard possono riguardare la lunghezza dell’osservazione o il numero di vendite.

Domanda 2

Quale tipo di problema è stato individuato nello studio osservazionale?

Possibili argomenti

L’approccio osservazionale comporterebbe lo stazionamento in incognito nei pressi della rivendita dei componenti dello staff per un periodo di tempo relativamente lungo.

Nelle aree studiate questo apparente bighellonare può comportare problemi coi residenti e rischi per l’incolumità.

Domanda 3

In cosa consisteva l’intervento sperimentale e quali vantaggi avrebbe avuto?

Possibili argomenti

Un membro del gruppo di ricerca interviene con un unico tentativo di acquisto in ciascuna rivendita e registra il risultato conseguito.

Questo approccio:

- riduce i rischi per l'incolumità personale
- abbrevia i tempi della raccolta dati
- consente di aumentare il numero di rivendite campionate.

Notare che la sperimentazione si limita all'intervento sul rivenditore per registrare l'effetto, ossia la sua reazione alla richiesta di sigarette sciolte. Manca in questa sperimentazione un gruppo di controllo (e quindi anche la randomizzazione) perché l'obiettivo dello studio è soltanto descrittivo e non intende stabilire dei nessi causali.

Domanda 4

Il Comitato etico trovò che l'approccio sperimentale comportava quattro problemi etici, quali?

Possibili argomenti

- Lo staff locale è pagato per comprare sigarette sciolte, ossia l'Università diventa il mandante di un'azione illegale
- Si induce il rivenditore di sigarette a commettere un'azione illegale
- La prova sperimentale si basa sull'inganno per cui non è possibile ottenere il consenso informato del rivenditore.
- Gli obiettivi dello studio non sono così importanti da rendere accettabili deroghe alle norme sulla protezione dei soggetti di ricerca.

DISCUSSIONE DEL CASO 3. UNA RICERCA ITALIANA SULL'USO OFF-LABEL DI TRE AGENTI ANTI-CANCRO. CONTRASTO DI OPINIONI TRA COMITATI ETICI

Domanda 1

Esiste un potenziale conflitto etico tra l'uso *off-label* di un farmaco e la ricerca clinica che ne può derivare?

Possibili argomenti

Il conflitto può nascere tra:

- i principi della pratica *off-label*, basati sulla libertà della cura medica e sulla individuazione della migliore terapia potrebbero essere in conflitto con la metodologia scientifica e con le procedure di raccolta dati che si adattano meglio a condizioni di trattamento non individualizzato;
- a mitigare il conflitto etico, da un lato la legge italiana limita la libertà di cura ancorandola, oltreché al giudizio del medico, ad adeguati riscontri scientifici (Legge 94/1998, art. 3, comma 2), dall'altro impone l'approvazione del comitato etico per studi che potrebbero condizionare impropriamente la terapia individuata per il paziente (AIFA Determinazione del 20/5/2008).

Domanda 2

Ritenete importante distinguere se l'uso *off-label* di un medicinale sia dovuto alla mancanza dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) o ad un'insufficiente verifica scientifica?

Possibili argomenti

Il protocollo di uno studio basato su un trattamento *off-label* per quanto possibile dovrebbe distinguere tra le due situazioni in quanto il rischio che corrono i soggetti in studio è diverso.

Nell'episodio descritto sembra che i comitati etici abbiano valutato in modo differente le prove scientifiche sull'uso *off-label* dei chemioterapici proposti dai medici di Careggi, non aiutati in ciò dalla normativa che avrebbe in seguito fissato al superamento della fase 2 il requisito per l'idoneità scientifica dell'uso *off-label* (Legge 244/2007).

È possibile che alcuni comitati etici siano giunti alla conclusione che lo studio dovesse ancora verificare l'efficacia del trattamento sulla base di una sperimentazione con un gruppo di controllo, studio diverso da quello osservazionale previsto dal protocollo

accettato dalla maggior parte dei comitati etici che ritenevano adeguate le credenziali scientifiche sull'uso *off-label* dei medicinali in studio.

La normativa italiana prevede:

- l'uso *off-label* di un elenco ufficiale di farmaci senza AIC (Legge 648/1996);
- al di fuori di tale elenco, la normativa consente ai medici l'uso *off-label* di medicinali qualora abbiano almeno superato studi clinici di fase 2 (Legge 94/1998);
- altri trattamenti *off-label* non sono consentiti. Utilizzi clinici di un medicinale senza adeguati riscontri scientifici possono essere effettuati soltanto nell'ambito di uno studio interventistico.

Domanda 3

Uno studio come questo potrebbe avere impliciti interessi commerciali?

Possibili argomenti

Si può presumere che il coinvolgimento di 28 centri oncologici per uno studio su un nuovo uso di un farmaco costituisca un buon lancio del prodotto. Qualora inoltre si arrivi a risultati apprezzabili, la loro diffusione ai medici mediante la rete dell'informazione farmaceutica dei produttori potrebbe ulteriormente estendere l'uso *off-label* del farmaco a livelli commercialmente rilevanti.

L'uso diffuso e sistematico di trattamenti *off-label* a carico del Servizio sanitario nazionale, non previsti dalla lista dell'AIFA (Legge 648/1996), è stato successivamente vietato con la Legge del 27 dicembre 2006, n. 296, art. 1, comma 796, titolo z.

La promozione dell'uso *off-label* di un farmaco, a prima vista auspicabile in quanto utile ad ampliare il ventaglio terapeutico a disposizione dei pazienti, ad uno sguardo più approfondito potrebbe rivelarsi preoccupante in quanto l'informazione fornita ai medici sotto un'apparente obiettività scientifica rischia di essere parziale, ossia potrebbe presentare solo gli studi favorevoli al prodotto ma non quelli contrari, oppure studi non risolutivi, come quello in oggetto, dove manca un gruppo di controllo.

Questo problema non è di poco conto e fino a qualche anno fa la normativa USA (*Food and Drug Administration Modernization Act*, 1997) permetteva al produttore di diffondere pubblicazioni di studi clinici su applicazioni non approvate di un farmaco solo quando il produttore avesse fatto domanda di approvazione per la nuova indicazione alla FDA. Le nuove linee-guida della FDA (non ancora approvate) non prevedono più la precedente condizione, e prescrivono solo che le pubblicazioni distribuite ai medici siano di riviste scientifiche che operano mediante valutazione competente (*peer reviewed*) degli articoli. Questa nuova politica permissiva della FDA è stata giudicata insufficiente da esperti delle principali riviste scientifiche USA.

Domanda 4

I promotori presentarono al comitato etico lo studio come osservazionale. Ritenete che poteva definirsi tale?

Possibili argomenti

È presumibile che i promotori ritenessero il loro studio osservazionale in quanto sostennero che il trattamento era stato fornito come cura al paziente a prescindere dagli obiettivi dello studio. Tuttavia lo studio in quanto prospettico prevedeva una selezione dei pazienti per cui si potrebbe obiettare che non è convincente una completa estraneità dello studio nella gestione dei pazienti. Se poi il trattamento *off-label* presentasse incognite rilevanti riguardo a sicurezza ed efficacia allora potrebbe essere considerato interventistico.

Secondo 6 dei 28 comitati etici lo studio è da respingere perché manca un gruppo di controllo o perché lo studio è ritenuto sperimentale e non osservazionale.

Domanda 5

Qual è lo studio che ha il disegno maggiormente compatibile con la natura *off-label* della terapia?

Possibili argomenti

L'uso *off-label* dei farmaci è giustificato da ragioni legate alla cura del paziente e al riguardo non dovrebbero interferire le ragioni della ricerca scientifica. Peraltra l'informazione che proviene dall'uso *off-label* dei farmaci potrebbe fornire importanti spunti per stabilire scientificamente nuove terapie. Una raccolta dati che rispettasse la natura assistenziale della pratica *off-label* dovrebbe essere retrospettiva rispetto allo studio ed essere presentata in forma di casistica: in questo modo si potrebbero escludere condizionamenti legati ad obiettivi scientifici o a manipolazioni commerciali.

Domanda 6

I promotori dello studio ritenevano che il comitato etico non dovesse chiedere modifiche del disegno di uno studio osservazionale. Siete d'accordo?

Possibili argomenti

Si dice che il primo requisito etico di uno studio consista nella validità scientifica. Nessun soggetto di ricerca vorrebbe partecipare ad uno studio inutile. Comunque tra uno studio di qualità elevata ed un altro di qualità scadente esiste un ampio ventaglio di possibilità.

Modificare il disegno di uno studio può migliorare la validità dei risultati ottenuti. La questione è fino a che punto un comitato etico debba occuparsi di questo aspetto.

La legge riguardo alla ricerca sui farmaci stabilisce che il comitato etico “ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione” (DL.vo 211/2003) e che a tale scopo “formula il proprio parere.... tenendo in particolare considerazione la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio” (DM 12 maggio 2006, n. 194).

L'interpretazione di quest'ultima prescrizione potrebbe avvantaggiarsi dell'osservazione che le competenze dei componenti dei comitati etici stabilite dalla stessa legge (DM 12 maggio 2006, n. 194) sembrano più adatte a garantire la tutela del soggetto in studio piuttosto che la qualità della ricerca ed infatti non sono richieste figure espressamente competenti in ricerca clinica od epidemiologica.

È quindi giustificabile ritenere che secondo la legge il comitato etico debba imporre modifiche al disegno dello studio solo quando ciò migliori la tutela dei diritti, la sicurezza ed il benessere dei soggetti di ricerca (in tal caso l'aspirazione dei soggetti a partecipare ad uno studio scientificamente valido non sarebbe primariamente tutelato dal comitato etico).

Secondo questo punto di vista ed in riferimento alle obiezioni dei comitati etici riguardo allo studio descritto è giustificato stabilire se uno studio sia osservazionale o sperimentale in quanto da ciò deriverebbero procedure diverse di protezione dei partecipanti. Meno giustificato chiedere di migliorare la validità dello studio aggiungendo un gruppo di controllo.

DISCUSSIONE DEL CASO 4. SCREENING DELL'HIV IN UN'UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

Domanda 1

Quali obiezioni fareste agli argomenti dei ricercatori (riportati nel testo), utilizzati dai responsabili dello studio per giustificare la scelta di non ottenere il consenso informato dai soggetti in studio?

Possibili argomenti

I pazienti maggiormente a rischio di essere HIV positivi sarebbero più inclini a rifiutare lo studio, ciò limiterebbe la validità del progetto.

È un'affermazione non suffragata da prove, sarebbe necessario uno studio pilota preliminare.

Comunque nel caso di studi di coorte come quello proposto lo sbilanciamento temuto dai ricercatori non comporterebbe problemi di validità, semmai l'allungamento dei tempi del reclutamento.

Secondo le linee-guida CIOMS la riluttanza dei soggetti a partecipare ad uno studio non dovrebbe essere confusa con un problema pratico di non fattibilità [es. difficoltà a rintracciare i soggetti interessati]. (CIOMS. International ethical guidelines for epidemiological studies, 2008, Ginevra. Commentary on guideline 4, b).

Se lo studio pilota verificasse una maggiore proporzione di rifiuti tra i sieropositivi sarebbe sottostimata la prevalenza di sieropositivi tra i pazienti ammessi nell'unità di terapia intensiva, mentre la stima dell'associazione, ossia del rapporto dei tassi di mortalità del gruppo dei sieropositivi rispetto ai sieronegativi, che costituisce il risultato principale dello studio, sarebbe comunque valido.

La maggior parte dei pazienti all'ammissione non sarebbe in condizione di poter dare il consenso informato.

La sieropositività non è una condizione temporanea e sarebbe possibile ritardare il test a dopo l'ottenimento di un adeguato consenso informato.

Attendere il miglioramento delle condizioni mentali dei soggetti per ottenere il loro consenso informato avrebbe comunque escluso quelli deceduti senza riprendere conoscenza.

Sembra paradossale che non potendo ottenere il consenso dai deceduti risultati non più necessario ottenerlo dai vivi.

Non è possibile escludere dallo studio i soggetti deceduti in quanto potrebbe falsare la misura dell'associazione tra HIV e mortalità.

Nel caso di soggetti deceduti viene meno la necessità di ottenere il consenso informato di partecipazione allo studio mentre sussiste il dovere di proteggere i dati personali,

comunque si riconosce che i diritti del defunto tra cui quello di accesso ai dati possano essere esercitati da persone che abbiano giustificate ragioni (D.lgs 30/6/2003, n.196, art.9, comma 3).

Secondo alcuni ricercatori che si occupano di terapia intensiva sarebbe auspicabile l'utilizzo dei dati senza consenso informato dell'interessato deceduto, ottenuti nell'ambito di uno studio qualora si verifichino le seguenti condizioni:

- sono stati fatti seri tentativi per ottenere il consenso informato anche dai suoi familiari;
- sono passate meno di 72 tra il reclutamento del soggetto (vivo) ed il suo decesso.

Richiedere l'autorizzazione ai parenti dei soggetti deceduti avrebbe comportato la violazione della riservatezza di dati sensibili del paziente qualora i parenti avessero chiesto di conoscere i risultati del test.

In Italia i diritti all'accesso “a dati personali concernenti persone decedute possono essere esercitati da chi ha un interesse proprio, o agisce a tutela dell'interessato o per ragioni familiari meritevoli di protezione” (DL.vo 196/2003, art. 9, comma 3).

Secondo alcuni studiosi di etica non esistono argomenti solidi che giustifichino diritti postumi dei defunti, esiste però una tenace intuizione morale che induce al loro rispetto da parte dei vivi. Così il diritto alla privacy delle persone scomparse allo scopo del mantenimento di un buon ricordo non sarebbe un tema etico, ma culturale che dovrebbe essere oggetto di regolamentazione da parte della società.

Domanda 2

Ritenete che modifiche al disegno dello studio avrebbero eliminato il problema del consenso informato?

Possibili argomenti

È possibile pensare ad un disegno che elevando il livello di anonimato dei dati riguardo all'HIV avrebbe impedito la possibilità di risalire ai soggetti in studio. Questo disegno avrebbe reso non più necessario il consenso informato.

L'anonymizzazione dei dati avrebbe comportato una maggiore complessità delle procedure di raccolta dati ed inoltre l'indisponibilità dei risultati del test dell'HIV per eventuali pratiche assistenziali (punture accidentali, emodialisi). Si può ovviare a quest'ultimo problema seguendo le linee-guida di etica degli studi epidemiologici che suggeriscono che “qualora la ricerca produca dati clinicamente rilevanti, un'alternativa all'anonymizzazione irreversibile sarebbe depositare la chiave [ossia le variabili identificative] di un sistema di codici individuali [assegnati ai soggetti in studio] presso una terza parte indipendente che si prenderebbe la responsabilità di notificare ai soggetti interessati quando uno specifico pericolo è stato identificato” (CIOMS. International ethical guidelines for epidemiological studies, 2008, Ginevra. Commentary on guideline 4, b).

Domanda 3

Il comitato etico consente lo studio sulla base di quattro ragioni, provate ad indovinare quali?

Possibili argomenti

- I benefici ottenibili con lo studio risultano più importanti del consenso informato dei pazienti.
- I pazienti non corrono rischi legati allo studio.
- Il grado di tutela della riservatezza dei risultati è sufficiente.
- Non è possibile uno studio con altro disegno.

DISCUSSIONE DEL CASO 5.

RIFIUTO DI DUE COMITATI ETICI AD APPROVARE UN PROTOCOLLO SENZA CONSENSO INFORMATO. PROTEZIONE DEL PRINCIPIO D'AUTONOMIA O VISIONE RISTRETTA?

Affermazione 1

Consenso informato

“L'autonomia, intesa come facoltà del singolo di scegliere se partecipare ad uno studio scientifico, non è una condizione indipendente e primaria rispetto al bilancio dei rischi e benefici previsti dallo studio”.

Argomenti a favore

Una visione intransigente delle richieste sul consenso come quella dei comitati etici svedesi può limitare la validità degli studi. Trascura infatti il problema che lo studio sarà condizionato dalla scelta di ciascun potenziale partecipante, il risultante tasso di defezione renderà meno probabile che lo studio sia in grado di portare a qualsiasi conclusione scientificamente valida. Esistono esempi in letteratura.

Un ragionamento alternativo sarebbe: ritenere il rispetto del principio di autonomia come impegno primario, ma bilanciare l'interesse degli individui ad esprimere la propria opinione rispetto ai rischi a cui sono esposti a causa della ricerca e ai potenziali benefici ottenibili dai risultati, in questo caso una verifica accurata dell'associazione tra cancro e trattamento con estrogeni durante l'adolescenza.

Se consentire alle donne di non far parte dello studio diminuisse sostanzialmente la possibilità di conoscere il loro rischio di cancro impedendo quindi l'eventuale minimizzazione di questo rischio, allora la decisione del comitato implicherebbe un danno alle donne che invece avrebbero scelto di intervenire su tale problema.

Una soluzione al problema del consenso informato per la ricerca epidemiologica retrospettiva, che usa popolazioni longitudinali e che si avvale di banche biologiche o database, consisterebbe nell'ottenere il consenso per potenziali ricerche scientifiche future al momento della raccolta dei campioni biologici o della registrazione dei dati personali. È verosimile che la maggioranza delle donne dello studio svedese sarebbero state liete di fornire i propri dati e campioni biologici per una ricerca con garanzie di scientificità senza entrare nel merito di un episodio problematico della loro vita.

Dall'indagine sulle 22 donne si evince che informate di un'ipotetica associazione tra cancro ed il loro passato e forse dimenticato trattamento con estrogeni, la loro reazione sia stata di ansia e preoccupazione che a studio concluso non necessariamente si sarebbe placata. È possibile che una quota rilevante avrebbe potuto rimuovere la questione, ignorando o rifiutando la proposta di partecipazione allo studio. O viceversa qualora i

risultati dello studio avessero verificato la mancanza di associazione sarebbe stata vittima di un'ansia immotivata.

Comunque, Hansson a nome dei ricercatori che hanno progettato questo studio non pone il problema sull'informativa in quanto non richiede necessariamente un'esenzione totale dal consenso informato, ma una garanzia da parte dell'autorità (Comitato etico o legislatori) che le ragazze esposte agli estrogeni non possano esimersi dal partecipare, anche perché la partecipazione per questo studio sarebbe indiretta, ossia attraverso l'accesso a dati personali.

Argomenti contrari

Mats G. Hansson riduce il principio dell'autonomia del soggetto di ricerca alla possibilità del singolo di farsi un'opinione sullo studio al fine di operare una scelta individuale. Si potrebbe quindi ritenere che quando ci siano importanti ragioni di ordine generale la scelta individuale, qualora lo studio non comporti rischi evidenti, possa essere negata. Non considera però che il principio di autonomia si esercita su una partecipazione proposta dai ricercatori. La condizione che tale proposta sia insieme scientificamente ed eticamente lecita è espressa nella seguente affermazione:

“Lo sperimentatore non deve considerare, proporre o intraprendere alcun esperimento che in circostanze identiche a quelle riguardanti il paziente esiterebbe a condurre su se stesso o membri della sua famiglia o altre persone per le quali senta affetto o rispetto (Pappworth)” (Comitato Nazionale per la Bioetica “La sperimentazione dei farmaci” 17 novembre 1992).

Il consenso informato serve quindi non solo a consentire che il soggetto di ricerca eserciti il suo giudizio, ma che attraverso il rapporto diretto si possa sviluppare empatia tra ricercatore e soggetto di ricerca. Secondo Ramsey il soggetto di ricerca dovrebbe essere un “compagno d'avventura” del ricercatore*.

Per questa e altre ragioni le linee guida etiche richiedono l'ottenimento del consenso informato come regola generale per tutti i tipi di studio. Ad esempio le linee-guida CIOMS stabiliscono che:

“Per tutta la ricerca epidemiologica riguardante gli esseri umani, il ricercatore deve ottenere il consenso informato volontario del potenziale soggetto o, nel caso di un individuo che non è in grado di dare il consenso informato, il permesso di un rappresentante legalmente autorizzato in accordo con la normativa pertinente. L'esenzione del consenso informato individuale deve essere considerato eccezionale, e deve essere approvata in tutti i casi da un comitato di revisione etica a meno ché non sia previsto altrimenti dalla normativa nazionale che si conforma ai principi etici di queste linee guida” (Traduzione non ufficiale).

Seguendo le linee guida qui riportate, i comitati etici potrebbero avere rifiutato il protocollo di ricerca per rispetto dell'autonomia delle donne. La ricerca riguardava direttamente le donne; riguardava il loro corpo e le loro vite, anche se la decisione circa il trattamento era stata presa dai loro genitori. Dovevano avere voce in capitolo.

Nell'articolo di Hansson non si evince se oltre all'importanza scientifica, i risultati dello studio sarebbero stati realmente utilizzabili per il controllo efficace dell'eventuale rischio accertato delle partecipanti. Se così fosse stato i ricercatori avrebbero comunque avuto

* Levine RJ. Informed consent - Consent issue in human research. In: Reich WT (Ed.). *Encyclopedia of bioethics?* New York : Macmillan Library Reference USA; 1995. p 1241-9).

l’obbligo alla fine dello studio di rivolgersi a tutte le involontarie partecipanti. Ad ogni modo, dato che lo studio intendeva considerare un episodio che avrebbe potuto interessare il più vasto pubblico dei mass media, le donne reclutate senza il loro consenso avrebbero potuto sapere dello studio e ciò avrebbe potuto generare dolore e indignazione.

Hansson nel descrivere l’episodio non fornisce informazioni di rilievo come il numero delle ragazze esposte agli estrogeni, se tale trattamento sia ancora effettuato. Se la minimizzazione dell’eventuale rischio sia efficace nella pratica. Non vengono prospettate procedure di coinvolgimento graduale dei soggetti di ricerca, ad esempio dapprima l’ottenimento del consenso informato ed in caso di risultati promettenti la richiesta di coinvolgimento dei soggetti che non avevano fornito il consenso informato tramite un nuovo reclutamento meno garantista basato sul silenzio assenso dei soggetti. Come in molti dibattiti etici si prospetta la scelta dicotomica, non per risolvere un dilemma, ma per mettere in discussione i principi.

A proposito del consenso allargato, ossia un consenso all’atto della raccolta dei dati o campioni basato su una generica informativa di studi futuri, questa soluzione ha trovato resistenze nella letteratura legale ed etica. Bernice Elger suggerisce che “qualsiasi consenso alla ricerca di progetti di ricerca futuri che non siano chiaramente descritti, è per definizione non valido perché non è informato”. Altri sostengono che accettare un consenso allargato sull’utilizzo di campioni biologici o dati personali per studi futuri non precisabili sarebbe una diluizione dell’etica.

Affermazione 2

Esenzioni etiche

“Se per i partecipanti si prevede solo un rischio minimo è accettabile che il reclutamento non preveda il loro consenso”.

Argomenti a favore

Se il rischio a cui è esposto il soggetto a causa delle procedure previste dallo studio è minimo come solitamente avviene negli studi che si limitano a raccogliere dati già registrati per altri motivi e le procedure per l’ottenimento del consenso informato non sono idonee per raccogliere un campione di soggetti adeguato ai fini scientifici allora è pensabile un attenuamento o esenzione delle prescrizioni sul consenso informato.

Argomenti contrari

L’assenza di rischio per la salute che è tipica degli studi osservazionali (quando siano realmente non interventistici) potrebbe far sentire meno necessario il dovere di protezione dei soggetti di ricerca da parte di ricercatori e comitati etici. Potrebbero quindi essere proposti o non proposti (in assenza del consenso informato) ai partecipanti studi di dubbio valore o con sovrastanti obiettivi non scientifici (commerciali). Per questa ragione l’eventuale dubbio del comitato etico dovrebbe essere riconosciuto nell’informativa data al paziente. Un consenso derivato da un’informativa carente potrebbe quindi essere considerato ingannevole.

L'assenza di rischio per la salute non sarebbe comunque una condizione sufficiente se non fosse accompagnata da un'assenza di coinvolgimento personale del soggetto di ricerca (partecipazione attraverso campioni biologici o dati personali). Sapere di partecipare volontariamente ad uno studio scientifico potrebbe generare sfiducia verso la ricerca scientifica.

Affermazione 3

Ruolo delle autorità

“L'autonomia allargata dei partecipanti di uno studio scientifico può essere esercitata indirettamente (delegata) attraverso i diritti e doveri di cittadinanza”.

Argomenti a favore

Se si accetta una visione allargata dell'autonomia, le donne avrebbero potuto esprimere indirettamente la loro decisione. Questo si può ottenere in democrazia attraverso istituzioni e strutture sociali. Autorità politiche e amministrative riconosciute dai cittadini possono, all'interno di confini stabiliti, decidere per i cittadini. Parecchi registri medici sono stati stabiliti usando questa visione dell'autonomia, ad esempio i registri nazionali sul cancro e i registri nazionali sulle cause di morte. Non c'è consenso informato, ma l'individuo ha il diritto di conoscere che tipo di informazione è nel registro. Inoltre i singoli cittadini potrebbero esercitare la loro autorità tramite comitati etici quando i loro componenti cominciassero a prendere in considerazione non solo gli interessi dei soggetti in studio, ma i diversi interessi di tutte le parti in causa.

Le decisioni d'autorità dovrebbero essere trasparenti. La loro legittimazione si baserebbe sulla possibilità per gli interessati di seguire la concatenazione degli argomenti considerati. Una volta che i sistemi della società e delle istituzioni fossero formati, gli individui dovrebbero essere in grado di verificare l'attenzione fornita ai loro interessi e a quelli degli altri gruppi e comprendere perché questi interessi siano a volte subordinati ad interessi di altre persone o della società.

Argomenti contrari

Nelle questioni di etica della ricerca non solo le leggi, ma anche le linee guida volontarie non dovrebbero essere considerate una soluzione ideale. Esse non possono che dare indicazioni su aspetti generali, qualsiasi linea guida etica nelle premesse ammette che non può essere applicata per ogni situazione. Dover corrispondere a leggi e linee guida è utile a stabilire livelli standard di rispetto e sensibilità alle questioni etiche, ma si rischia che l'esercizio di interpretazione delle norme minimizzi la possibilità di esprimere da parte di ricercatori o responsabili dell'etica il parere maggiormente calzante per più specifiche situazioni.

Non si possono confondere attività di registro con la ricerca su esseri umani anche basata su dati personali. Le prime sono routine prevalentemente descrittive di popolazioni generali che hanno valore epidemiologico dove ci può essere una componente d'interesse pubblico che spinge l'autorità al loro riconoscimento a prescindere dall'opinione dei singoli, mentre la ricerca scientifica con esseri umani si giustifica su un paritetico e

onesto rapporto tra ricercatori e soggetti di ricerca. Nell'episodio proposto da Hansson si teme che una minoranza di soggetti rifiuti l'offerta dei ricercatori e impedisca alla maggioranza di accedere a nuova conoscenza ed a una possibile prevenzione del cancro. Forse in questo caso i comitati etici e le istituzioni a garanzia della protezione dei dati personali hanno fallito a cogliere che il valore degli obiettivi di questo studio era tale da prevalere sulla libertà di un gruppo di cittadini, ma non si può stabilire d'autorità di privilegiare come principio le ragioni della maggioranza sulla minoranza.

ALLEGATO Discussione del CASO 5

Cosa prevede la normativa italiana sull'utilizzo a fini scientifici di dati personali secondari

Il primo marzo del 2012, il Garante per la protezione dei dati personali ha rilasciato l'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali per scopi di ricerca scientifica che semplifica le procedure degli adempimenti previsti dalla normativa sulla privacy e riguarda studi basati sull'uso secondario di dati personali il cui disegno comporta problemi etici o di impossibilità organizzativa che non consentono l'ottenimento del consenso informato.

Si applica alla ricerca che utilizza "dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l'esecuzione di precedenti progetti di ricerca" o alla ricerca i cui dati sono ricavati dallo studio di campioni prelevati in precedenza per scopi scientifici o connessi alla cura della salute. Si tratta quindi di ricerche che utilizzano dati secondari come quelli raccolti di routine per scopi amministrativi, o ricerche che utilizzano campioni biologici che sono corredati dai dati identificativi del donatore, come quelli conservati nelle banche biologiche (2).

In particolare la presente autorizzazione riguarda le ricerche che non solo utilizzano dati sensibili o campioni biologici secondari, ma che presentano specifiche particolarità. Nel testo, il Garante stabilisce che viene autorizzato il trattamento dei dati personali idonei a rivelare lo stato di salute degli interessati, "anche in assenza del loro consenso informato".

Non si deve, però, concludere che con la presente autorizzazione si intenda inaugurare una politica più permissiva riguardo all'uso di dati personali da usare per scopi scientifici. In realtà, il Garante ha deciso di applicare una semplificazione delle procedure ammessa dal Codice della privacy nel caso si verifichino alcune condizioni di esenzione già previste dalla precedente normativa (3). Finora, quindi, i ricercatori che si trovavano in condizione di non raccogliere il consenso informato per i motivi previsti dalla normativa dovevano ottenere, oltre all'approvazione del protocollo della ricerca da parte del competente comitato etico, anche una specifica autorizzazione dal Garante. Con l'attuale autorizzazione generale, unicamente il competente comitato etico valuterà la fattibilità di tale ricerca.

Si capisce che non si intende dare interpretazioni permissive della normativa, anche perché viene sottolineato che la presente autorizzazione non riguarda ricerche in cui i partecipanti siano contattabili al fine di rendere l'informativa e acquisirne il consenso. Inoltre, viene ricordato di non usare dati personali quando sia possibile utilizzare dati anonimi e specificato che per i dati genetici è prevista una diversa autorizzazione (4). E infine che i trasferimenti fuori dell'Unione europea di dati ottenuti senza consenso scritto dei soggetti in studio debbono essere autorizzati dal Garante.

La presente autorizzazione è stata piuttosto un'occasione per fornire chiarimenti su alcuni provvedimenti stabiliti dalla normativa vigente, in particolare su due dei tre motivi di esenzione dall'ottenimento del consenso già stabiliti nel Codice deontologico (3).

Il primo motivo di esenzione riguarda quelle situazioni nelle quali "non è possibile informare l'interessato per motivi etici (ignoranza dell'interessato sulla propria condizione)" (3). La presente autorizzazione aggiunge che rientrano in questa categoria le ricerche per le quali l'informativa comporterebbe una rivelazione che potrebbe arrecare un danno materiale o psicologico al soggetto che si intende reclutare. La questione è stata ampiamente dibattuta nell'ambito dell'etica medica (5) e della ricerca (6) e la posizione prevalente, in apparente contrasto con l'Autorizzazione, è che i soggetti in studio debbano essere informati con le dovute cautele di condizioni anche gravi che li riguardino, a meno che, ad esempio prima di un esame diagnostico, non esercitino il diritto di non saperne i risultati (7). In realtà, sulla base dell'esempio proposto nell'Autorizzazione generale e da una precedente autorizzazione specifica (8) si può intendere che la "condizione" si riferisca ad un "rischio" di malattia grave ed incurabile e non ad una malattia in atto. Inoltre, vale la pena notare che nello stesso esempio si fa riferimento a studi epidemiologici sulla distribuzione di un fattore di rischio, chiarendo quindi che l'esenzione dall'ottenimento del consenso informato non riguarda solo i soggetti dello studio esposti al fattore di rischio, ma anche quelli non esposti.

Riguardo al secondo motivo di esenzione, l'Autorizzazione generale consente il trattamento dei dati personali senza consenso informato quando esistano delle condizioni preliminari che stabiliscono l'impossibilità organizzativa. Si rientra in una situazione di impossibilità organizzativa non per ragioni di fattibilità, ma quando il numero di soggetti che si prevede che dovrebbero essere esclusi perché per loro non si disporrebbe del consenso informato potrebbe alterare la rappresentatività del campione della popolazione che si intende studiare. L'impossibilità organizzativa, in analogia a quanto stabilisce la Dichiarazione di Helsinki che è il codice deontologico internazionale della ricerca medica (9), si basa su un criterio scientifico ed è accettato che dipenda da scelte metodologiche dei ricercatori connesse “ai criteri di inclusione previsti dallo studio, alle modalità di arruolamento, alla numerosità statistica del campione prescelto”, non trascurando comunque il numero di anni passati tra lo studio da realizzare e la raccolta dei dati d'archivio.

Si autorizza inoltre, nel caso in cui sia stato effettuato un tentativo di ottenimento del consenso informato, l'utilizzo dei dati personali dei soggetti deceduti o risultati non contattabili “dopo ogni ragionevole sforzo”, qualora sussistano i rischi che il campione di popolazione senza tali soggetti perda di rappresentatività.

Resta inoltre il dovere di acquisire un consenso informato anche successivo al trattamento dei dati, qualora si verifichi un contatto tra il soggetto reclutato senza consenso e i ricercatori. Riguardo ai deceduti è opportuno sottolineare che per la prima volta, rispetto alla principale normativa di questo settore, si fa un diretto riferimento alla possibilità di includere i loro dati personali.

I precedenti motivi di esonero dal consenso informato rientrano nell'Autorizzazione generale in quanto verificati da passate richieste di specifiche autorizzazioni. Nel caso del terzo motivo, già presente nel Codice deontologico, che prevede la rinuncia al consenso informato motivata da ragioni metodologiche, come per qualsiasi altro motivo, resta necessaria una specifica autorizzazione da parte del Garante.

Bibliografia

1. Rosmini F, Lacorte E. Un'autorizzazione del Garante semplifica le procedure per la protezione dei dati personali della ricerca sanitaria. *Not Ist Super Sanità* 2012; 25 (7-8):7-9.
2. Italia. Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica – 1°marzo 2012. *Gazzetta Ufficiale* n.72 del 26 marzo 2012.
3. Italia. Garante per la protezione dei dati personali. Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali per scopi statistici e scientifici. Allegato 4 in Codice in materia di protezione dei dati personali. Provvedimento n. 21 del 16 giugno 2004, *Gazzetta Ufficiale* n.190 del 14 agosto 2004.
4. Italia. Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione al trattamento dei dati genetici – 24 giugno 2011. *Gazzetta Ufficiale* n.159 del 11 luglio 2011.
5. Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri. *Codice di deontologia medica*. Roma: FNOMCeO; 2006.
6. Doyal L. Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent-with three exceptions. *BMJ* 1997;314:1107-11.
7. Shalowitz DI, Miller FG. Disclosing individual results of clinical research – Implications of respect for participants. *JAMA* 2005;294:737-40.
8. Italia. Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione al trattamento dei dati per uno studio epidemiologico di medicina trasfusionale senza consenso informato dei pazienti – 4 novembre 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.garanteprivacy.it/garante/doc.jsp?ID=1767796>; ultima consultazione 29/5/2012.
9. World Medical Association. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects*. 59th WMA General Assembly, Seoul, Korea, October 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>; ultima consultazione 29/5/2012.

*Stampato da Ugo Quintily SpA
Viale Enrico Ortolani 149/151, 00125 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 8° Suppl.