

Presidenza del Consiglio dei Ministri



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

Approvato il 28 settembre 2012

Pubblicato il 16 ottobre 2012

INDICE

Presentazione.....	3
1. Premessa.....	4
2. Gli attuali limiti legislativi	5
3. Alcune soluzioni per un consenso informato di pazienti incapaci in situazioni di emergenza	7
4. La posizione del CNB	8
Conclusioni	9
Appendice: Documenti internazionali e europei.....	11

Presentazione

Il documento affronta i problemi etici della sperimentazione clinica controllata su ammalati o infortunati, adulti o minori, che non possono dare un consenso informato tempestivo. Si tratta di situazioni specifiche per le quali esistono trattamenti, ma scarsamente efficaci e non in grado di migliorare la prognosi. Sottrarre questi soggetti alla sperimentazione clinica significherebbe da un lato ridurre la speranza che possano avere benefici e che la loro malattia possa essere curata e dall'altro impedire che le terapie disponibili possano essere migliorate anche per i pazienti futuri.

Il CNB, alla luce dell'analisi della regolamentazione internazionale ed italiana, analizza alcune soluzioni emergenti nella prassi (riferimento ai familiari e *caregiver*, parere del comitato etico, richiamo allo stato di necessità), mostrandone i limiti.

Il Comitato, nel ribadire la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto, giustifica la liceità della sperimentazione in situazioni di emergenza, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato e nell'assenza di un rappresentante legale, a determinate condizioni: l'approvazione di un protocollo – basato su forti evidenze sperimentali – da parte di un Comitato Etico nazionale istituito *ad hoc*, indipendente, composto da medici ed infermieri esperti nel settore specifico, giuristi, medici legali, rappresentanti dei diritti degli ammalati e bioeticisti; l'accertamento di una eventuale volontà contraria precedentemente espressa dal paziente; la richiesta di un consenso differito da parte del paziente o dal rappresentante legale; la pubblicazione dei risultati della sperimentazione per evitare inutili duplicazioni.

Il documento è stato elaborato nell'ambito di un gruppo di lavoro coordinato dai Proff. Lorenzo d'Avack, Silvio Garattini, Rodolfo Proietti, che hanno anche redatto il testo. I Proff. Adriano Bompiani e Laura Palazzani hanno apportato contributi scritti. Il testo è stato discusso nel gruppo di lavoro a cui hanno preso parte i Proff. Amato, Morresi, Nicolussi.

Il testo si è anche avvalso del contributo di esperti che hanno discusso la tematica in audizione: i Dott. Carlo Petrini, responsabile dell'Unità di Bioetica dell'Istituto Superiore di Sanità (il 24 giugno 2011) e il Dott. Carlo Tomino, Direttore dell'Ufficio ricerca e sperimentazione clinica dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (il 27 gennaio 2012). Il documento è stato sollecitato da una richiesta del Prof. Antonio G. Spagnolo, Direttore dell'Istituto di Bioetica dell'Università Cattolica del S. Cuore (con lettera pervenuta il 26 aprile 2011), che - nel delineare l'emergere della problematica nella prassi dei comitati etici - ha contribuito alla elaborazione del testo.

Nella plenaria del 28 settembre 2012 il documento è stato approvato all'unanimità dei presenti, i Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Adriano Bompiani, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Antonio Da Re, Francesco D'Agostino, Lorenzo d'Avack, Riccardo Di Segni, Carlo Flamigni, Romano Forleo, Silvio Garattini, Laura Guidoni, Laura Palazzani, Rodolfo Proietti, Monica Toraldo di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, Maria Grazia Zuffa.

Assenti alla votazione del documento, hanno successivamente dato la loro adesione i Proff. Bruno Dallapiccola, Marianna Gensabella, Assunta Morresi, Demetrio Neri.

Il Presidente
Prof. Francesco Paolo Casavola

1. Premessa

La sperimentazione clinica controllata (RCT: *randomized clinical trial*) è attualmente la metodologia più accreditata per stabilire l'efficacia degli interventi terapeutici costituiti da farmaci, dispositivi medici, operazioni chirurgiche ecc.

Qualsiasi partecipazione ad un RCT richiede il consenso da parte del paziente che deve essere adeguatamente informato: (a) circa l'incertezza degli attesi benefici e dei possibili effetti tossici; (b) circa il fatto che la sperimentazione è l'unico modo scientificamente ed eticamente corretto per trattare i pazienti in situazioni di incertezza clinica e per risolvere l'incertezza stessa.

Esiste tuttavia una categoria di ammalati o di infortunati, adulti o minori, che non può dare un consenso informato tempestivo per varie ragioni e ciò suscita un grave problema quando l'efficacia e la sicurezza dell'intervento terapeutico sono fortemente condizionate dalla rapidità dell'intervento stesso. Vi sono dati scientifici che dimostrano il maggior rischio di decesso a fronte del ritardo associato alla necessità di ottenere il consenso dei pazienti. Ad esempio per i gravi traumatizzati cranici, gli infartuati o i pazienti con grave ictus o con arresto cardiaco. Tutte situazioni che richiedono una grande tempestività di intervento. E' pur vero che a questi pazienti si possono applicare i trattamenti esistenti, ma questi in diversi casi possono risultare scarsamente efficaci e non in grado di migliorare la prognosi; ma è altrettanto vero che se vengono proposti nuovi trattamenti, potenzialmente più validi e di maggior beneficio per il paziente, questi protocolli terapeutici necessitano di una sperimentazione clinica controllata che ne dimostri la concreta efficacia.

Il problema, come detto, si pone soprattutto quando l'effetto del farmaco o della procedura è "tempo dipendente". In questo senso, possono essere riportati numerosi esempi di situazioni in cui è necessario procedere con grande tempestività:

- acido tranexanico nel controllo *dell'emorragia post-traumatica* (CRASH-2 trial). Massimo effetto per inizio della terapia entro 1 ora. Tempo limite di somministrazione: entro le 3 ore dal trauma. Il ritardo di 1 ora nell'inizio del trattamento riduce il beneficio dal 63% al 49%;

- ipotermia controllata durante rianimazione cardiorespiratoria. Inizio della terapia entro pochi minuti dall'insorgere *dell'arresto cardiaco*;

- terapie farmacologiche (soluzioni ipertoniche; farmaci che riducono il metabolismo cerebrale) o chirurgiche (craniotomia decompressiva) in pazienti con *grave trauma cranico* o *emorragie cerebrali massive* ad elevato rischio di evoluzione in "morte cerebrale" o "stato vegetativo". Inizio della terapia nel più breve tempo possibile (minuti/ore). Terapie cortisoniche nei *traumi cranici* (CRASH Trial) (entro 6 ore);

- terapie trombolitiche *nell'ictus cerebri* (entro 3 ore);

- terapie farmacologiche *nell'infarto del miocardio* (risultati ottimali con un trattamento fibrinolitico entro 1 ora);

- terapie cortisoniche nei *traumi midollari* (entro 6 ore).

Meno urgenti e quindi più facilmente riconducibili alla possibilità di ottenere un consenso informato da un tutore sono i casi in cui il tempo di intervento non è così immediato, come ad esempio:

- tecniche di ventilazione in pazienti con traumi acuti del polmone o *Acute Respiratory Distress Syndrome* (entro 36 ore);

- terapie cortisoniche in pazienti con *Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome* (entro 48 ore).

Sottrarre questi soggetti alla sperimentazione clinica significherebbe da un lato ridurre la speranza che possano avere benefici e che la loro malattia possa essere curata e dall'altro impedire che le terapie disponibili possano essere migliorate anche per i pazienti futuri. Si tratta quindi di trovare le condizioni eticamente giustificate perché la sperimentazione, anche in via temporanea, possa essere attivata o proseguita senza ledere i diritti del malato.

2. Gli attuali limiti legislativi

Il problema nel nostro Paese nasce dall'attuale impossibilità – in pratica – di eseguire sperimentazioni cliniche in pazienti non in grado di dare il consenso informato, tanto che trattasi di incapacità legale o di incapacità di fatto, in situazioni di urgenza quando la “finestra terapeutica” è di minuti/ore.

Il D.M. 15/7/1997 (*Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione e le sperimentazioni cliniche dei medicinali*) agli artt. 4.8.1. ss. prevedeva che un soggetto incapace di dare il proprio consenso informato potesse essere coinvolto in una ricerca solo se tale consenso fosse stato espresso dal suo rappresentante legale, oltre al fatto che, se si fosse trattato di uno studio non terapeutico (con assenza di un beneficio clinico diretto per il soggetto), dovevano essere previste ulteriori condizioni tra cui il fatto che i rischi prevedibili e l'impatto negativo sul benessere del soggetto fossero modesti.

Tuttavia come già previsto nella *Dichiarazione di Helsinki* (1984, attuale versione 2008), anche queste linee guida ammettevano una significativa eccezione alla necessità del consenso informato del rappresentante legale. Di fatti l'art. 29 prevedeva “situazioni di emergenza” e situazioni in cui non era possibile ottenere il previo consenso della persona, né era presente un rappresentante legale. In tali circostanze si era ritenuto possibile arruolare la persona in presenza di tre concorrenti requisiti: 1) l'arruolamento avviene secondo le misure descritte nel protocollo e il protocollo deve indicare le ragioni specifiche che giustifichino esplicitamente il coinvolgimento di soggetti di ricerca che si trovino in condizioni tali da renderli incapaci di dare un consenso informato; 2) tale protocollo deve aver ricevuto il parere favorevole documentato del Comitato Etico; 3) il soggetto, o il suo rappresentante legale deve essere informato il prima possibile e gli deve essere chiesto il consenso.

Il medesimo contenuto normativo fu poi recepito dall'art. 3.7.8. del D.M. 18.3.1998 (*Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici*).

Queste disposizioni risultano allo stato superate dalla normativa introdotta dal D. Lgs. n. 2011/2003, che attua la Direttiva 2001/20/CE. Normativa ben più restrittiva dato che in caso di sperimentazioni su soggetti incapaci non si prevede alcuna eccezione in merito alla necessità del consenso informato del rappresentante legale. Ne consegue che si potrà prescindere dal consenso informato del rappresentante legale solo nell'ipotesi di un acclarato trattamento terapeutico in “stato di necessità” secondo l'esimente generale contenuto nell'art. 54 del codice penale.

Si tenga altresì conto che in Italia il rappresentante legale o l'amministratore di sostegno vengono nominati dal giudice. Questa procedura

richiede tempo, mentre la maggior parte degli studi clinici mirati alle situazioni di emergenza, come detto, valutano gli effetti delle terapie somministrate nell'immediatezza della situazione critica.

Va ricordato che la *Convenzione di Oviedo* (1997) - ratificata dall'Italia, sebbene non sia stato depositato lo strumento di ratifica - prevede un sistema di garanzia a tutela dell'incapace analogo a quello stabilito dalla Direttiva 2001/20/Ce. E' ribadito il principio generale (art. 6) che è lecita la sperimentazione su un adulto incapace solo a condizione che vi sia una autorizzazione di una "autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge". Nelle situazioni di urgenza, senza consenso informato, ammette la possibilità di "procedere immediatamente ad ogni intervento medico indispensabile per il beneficio della salute del/a persona interessata" (art. 8). Tale possibilità è però limitata agli interventi non sperimentali, ma che hanno già un provato beneficio diretto sul paziente. La Convenzione fa anche riferimento ai "desideri precedentemente espressi del paziente" (art. 9): tale riferimento può essere interpretato come apertura alla possibilità di lasciare, da parte del paziente, dichiarazioni anticipate rispetto alla disponibilità ad eventuali sperimentazioni in specificate condizioni di subentrata incapacità.

Otto anni più tardi il *Protocollo Addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina riguardante la ricerca biomedica sull'essere umano* (2005) affronta esplicitamente le sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza (art. 19: ricerca su persone in situazione di urgenza clinica), invitando le varie legislazioni nazionali a determinare le condizioni supplementari di protezione. Il Protocollo indica alcune specifiche condizioni: l'accertamento che la stessa ricerca non può essere effettuata su pazienti incompetenti che non si trovano in condizione di urgenza; il protocollo deve essere approvato in modo specifico da un organo competente; obiezioni rilevanti precedentemente espresse devono essere rispettate; se i risultati attesi dalla ricerca non comportano "benefici diretti" per il paziente, la ricerca deve avere lo scopo di contribuire in modo significativo all'avanzamento delle conoscenze scientifiche e la ricerca deve comportare un rischio e danno minimo al paziente; l'eventuale consenso o autorizzazione al prolungamento della partecipazione deve essere richiesto nel momento e condizioni in cui sia ragionevolmente possibile farlo.

Attualmente è in discussione a livello comunitario la *Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC* (2012) che affronta la questione all'art. 32 (clinical trials in emergency situations), introducendo elementi innovativi rispetto alla direttiva. La proposta di regolamento riprende e riformula molte condizioni già presenti nel Protocollo: l'assenza di obiezioni precedentemente espresse dal paziente alla sperimentazione conosciute ai ricercatori; la connessione diretta tra ricerca e patologia del paziente su cui si effettua la sperimentazione; la presenza nella sperimentazione di un prevedibile rischio e danno minimo; la necessità di ottenere - ove possibile - il consenso del paziente o legale del rappresentante.

3. Alcune soluzioni per un consenso informato di pazienti incapaci in situazioni di emergenza

A fronte di questi limiti una soluzione può essere quella di attendere i risultati degli studi clinici controllati che vengono condotti in altri Paesi. Si tratta di una soluzione che suscita perplessità di ordine scientifico, in quanto comporterebbe un ritardo nell'applicazione di nuovi trattamenti compromettendone l'efficacia, e di ordine morale in quanto si finirebbe con l'usufruire – in modo passivo – di risultati di una sperimentazione condotta da altri, senza contribuire attivamente al progresso delle conoscenze. Non solo, ma un utilizzo intelligente dei risultati altrui implica comunque una presenza nel settore di ricerca.

Si pone perciò il problema di trovare una soluzione che tenga conto della necessità di tutelare e armonizzare importanti diritti costituzionali quali la promozione della ricerca scientifica (artt. 9 e 33) e la tutela della salute (art. 32).

Nelle nostre strutture ospedaliere alcuni comitati etici hanno elaborato alcune proposte operative che sono già prassi effettive, che però mantengono un valore strettamente etico non essendo conformi alle norme giuridiche vigenti. Ad esempio per i bambini si accetta che il consenso possa venire espresso dai genitori, mentre per adulti dementi o in coma si ricorre al parere del rappresentante legale¹.

Altre soluzioni in merito all'individuazione di figure che possano svolgere la funzione di rappresentanza legale per il caso delle sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci si possono ricavare da alcune legislazioni nel Continente e fuori del Continente.

1) Una prima prassi è quella che fa riferimento ai familiari o, in mancanza, ai *caregiver* del paziente che siano disponibili ad essere informati e a collaborare ai fini dell'effettuazione dell'intervento di sperimentazione. Ad essi viene chiesto di sottoscrivere un modulo di "presa d'atto" della situazione clinica e di non opposizione all'intervento sperimentale.

In mancanza di questi l'arruolamento del paziente avviene secondo le misure previste nel protocollo ed approvate dal competente comitato etico.

Nei casi di incapacità temporanea all'atto di riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il proprio consenso informato al proseguimento della sperimentazione e all'utilizzo dei dati già raccolti. Si prevede altresì in questi casi che qualora l'incapacità non sia temporanea il consenso debba essere raccolto secondo le modalità prescritte dalla legge dal nominato rappresentante legale.

2) Un'altra prassi invece fa leva sulla piena responsabilità del comitato etico che autorizza, quale unico decisore, la sperimentazione salvo, successivamente richiedere che venga acquisito dal paziente il consenso all'utilizzo dei dati ottenuti dall'intervento sperimentale effettuato quando era incapace di consenso. In tal modo si accantona fin da subito il consenso dei

¹ Dai dati disponibili all'AIFA (La Sperimentazione Clinica in Italia. 10° Rapporto Nazionale 2011, pp. 191-198) si può desumere che a partire dal 2006 sono stati realizzati in Italia oltre 3000 protocolli di ricerca clinica sui farmaci di cui 218 riguardano studi su soggetti che non erano in grado di esprimere il consenso informato. Oltre il 65 per cento riguarda studi promossi da enti profit ed il resto da organismi non profit. Circa l'85 per cento degli studi clinici ha come fine l'accertamento della efficacia e sicurezza. 114 studi sono considerati di fase 3; il 22,7 per cento riguarda sperimentazioni in campo neurologico.

familiari e il comitato etico si autoinveste di quella qualifica di autorità o organismo previsti dalla legislazione nazionale.

3) Un'ultima opzione può richiamarsi allo "stato di necessità", invocato dal medico o dall'equipe medica e riconosciuto dal comitato etico, estendendo alla fattispecie della sperimentazione clinica una circostanza che normalmente viene invocata per un intervento medico consolidato in grado di dare una concreta possibilità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona.

Questa opzione si inserisce nella necessità di distinguere nell'ambito della "ricerca" quella preordinata per una vasta casistica, studiata in tutti i dettagli, espressa in protocolli approvati da comitati etici appositamente creati allo scopo, da quella classificata come "prova" terapeutica (o talvolta mero "tentativo") e che si traduce nell'uso di un intervento o di un prodotto che appare idoneo all'impiego nel caso in esame e dunque di impiego "giustificato" nella propria responsabilità di medico.

4. La posizione del CNB

a) Il CNB ritiene necessario ribadire la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto. Ritiene che in situazioni di emergenza, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il proprio consenso informato, il consenso alla sperimentazione sia di norma dato dal rappresentante legale o in mancanza di questo da altri soggetti in grado di svolgere tempestivamente tale funzione, individuati dal legislatore, secondo criteri già adottati in altre circostanze che vedono coinvolta la salute dei soggetti²;

Tuttavia in mancanza di una loro presenza e della impossibilità di un loro coinvolgimento in tempi rispondenti alla necessità dell'intervento (circostanze da documentare), il CNB ritiene necessario affidare al medico o all'equipe medica la decisione di ricorrere a cure mediche ancora sperimentali, attenendosi scrupolosamente alle condizioni, misure e tecniche descritti nel protocollo precedentemente approvato dal Comitato Etico (CE) nazionale istituito ad hoc e composto da medici e infermieri esperti nel settore specifico, giuristi, medici legali, rappresentanti dei diritti degli ammalati e bioeticisti. Il CE deve essere indipendente dagli enti che effettuano la ricerca.

Si deve accertare - per quanto possibile - che il paziente partecipante alla sperimentazione non abbia espresso la volontà di non essere oggetto di sperimentazione. Un caso difficile da stabilire data l'emergenza, ma in alcune situazioni possibili come ad esempio nel caso di un infartuato cardiaco il cui medico sia già al corrente del desiderio del paziente o nel caso di dichiarazioni anticipate di trattamento, ritenute valide al fine del consenso o dissenso al trattamento terapeutico/sperimentale.

Si deve, infine, applicare il criterio del "consenso differito" nel caso in cui la terapia debba continuare dato o dal paziente, che ha ripreso la capacità di esprimere un consenso informato, o dal rappresentante legale in caso di insistente incapacità del primo.

b) In merito al protocollo il CNB avanza le seguenti raccomandazioni.

² Ad es. L.91/1999, art. 23 (prelievo di organi); art. 408 c.c. (amministratore di sostegno, nominato al fine di prestare il consenso informato al trattamento terapeutico).

Il C.E. deve applicare le consuete regole degli studi clinici. Il disegno sperimentale deve avere controlli con le caratteristiche del '*gold standard*': deve essere uno studio di superiorità rispetto a quanto di meglio già disponibile con una valutazione dell'efficacia condotta in cieco su parametri terapeutici rilevanti (mortalità, morbidità) ed un campione adeguato all'ipotesi testata. Gli studi devono essere randomizzati per garantire equità di trattamento.

I protocolli devono essere resi disponibili alla comunità medica per opportuna conoscenza e discussione. E, indipendentemente dal risultato positivo o negativo, gli studi devono essere pubblicati a scopo informativo e per evitare inutili duplicazioni. Il C.E. deve essere periodicamente informato in corso d'opera sull'andamento dello studio.

Il C.E. dovrebbe stabilire in ogni caso alcune regole aggiuntive di seguito indicate.

- La nuova terapia deve rivolgersi a condizioni caratterizzate da alta mortalità e disabilità (condizioni di gravi traumi cranici, arresto cardiaco, infarto miocardico, ictus cerebrale, ecc) e altissimo rischio, con necessità di intervento immediato, somministrato in emergenza, dato che la "finestra terapeutica" è di breve durata.

- La nuova terapia proposta deve essere supportata da importanti elementi che stabiliscano una forte probabilità di successo. Gli elementi devono basarsi sulla plausibilità biologica, studi preclinici che includano modelli di sperimentazione animale, studi atti a dimostrare la sicurezza del trattamento proposto per assicurare un adeguato rapporto benefici-rischi. Devono essere state condotte ricerche riguardanti la definizione della dose da somministrare ed il profilo farmacocinetico, farmacodinamico nonché, ove opportuno, studi di tollerabilità condotti in soggetti sani (Fasi 1 e 2). In particolare, se possibile, deve essere già ottenuta nel volontario sano la prova che il nuovo trattamento esercita l'effetto farmacodinamico previsto.

I rischi associati alla sperimentazione devono essere ragionevoli in relazione alla condizione clinica e, nel caso sia un farmaco già utilizzato per altre indicazioni terapeutiche, tener conto del rapporto benefici/rischi.

Conclusioni

Il CNB:

a) ribadisce la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del paziente;

b) considera urgente, da parte del legislatore, dare attuazione ad una modifica dell'attuale art. 5 del D. Lgs n. 211/2003 che consenta la sperimentazione clinica su adulti incapaci (incapacità legale o incapacità di fatto) di dare validamente il proprio consenso informato a sperimentazioni cliniche in condizioni di emergenza;

c) considera necessario da parte del Ministero della Salute procedere alla stesura di un regolamento che permetta di realizzare studi clinici controllati in condizioni di emergenza, quando sia necessario validare nuovi trattamenti sperimentali tempestivi in pazienti che non siano in grado di dare un consenso informato;

d) ritiene che a fronte di adulti incapaci o di minori il consenso alla sperimentazione clinica possa essere dato dal rappresentante legale o in mancanza di questo da altri soggetti individuati dal legislatore, secondo criteri già adottati in altre circostanze che vedono coinvolta la salute dei soggetti;

e) ritiene necessario, per quanto possibile, tenere conto della volontà favorevole o contraria in precedenza espressa dal paziente in modo formale e controllabile (ad es. attraverso il fascicolo sanitario elettronico) in merito ad una eventuale sperimentazione e ritiene altresì necessario il criterio del “consenso differito” dato dal paziente, qualora riprenda la capacità di esprimere un consenso informato, o dal rappresentante legale qualora persista l’incapacità;

f) nel caso in cui non sia comunque possibile ottenere il consenso in tempo utile dai soggetti sopra indicati o verificarne le volontà pregresse, il CNB ritiene necessario affidare al medico o all’equipe medica la decisione di includere pazienti nella sperimentazione di nuovi trattamenti, attenendosi questi scrupolosamente alle condizioni, misure e tecniche descritti nel protocollo approvato dal Comitato Etico istituito *ad hoc*;

g) ritiene che il Comitato Etico istituito ad hoc debba essere indipendente dagli enti che effettuano la ricerca e composto da medici e infermieri esperti nel settore specifico, giuristi, medici legali, rappresentanti dei diritti degli ammalati e bioeticisti;

h) ritiene che i protocolli debbano essere resi disponibili alla comunità medica per opportuna conoscenza e discussione e che, indipendentemente dal risultato positivo o negativo, gli studi siano pubblicati a scopo informativo e al fine di evitare inutili duplicazioni.

Appendice: Documenti internazionali e comunitari

Dichiarazione di Helsinki (1984/2008)

Art. 29: Le ricerche che coinvolgono soggetti che sono fisicamente e mentalmente incapaci di dare il consenso, per esempio, pazienti inconsci, possono essere effettuate solo se la condizione fisica o mentale che impedisce il consenso informato è una caratteristica necessaria della popolazione in studio. In tali circostanze il medico deve chiedere il consenso informato del rappresentante legalmente autorizzato. In assenza di tale rappresentante e se la ricerca non può essere ritardata, lo studio può procedere senza il consenso informato a condizione che le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti con una condizione che li renda incapaci di dare il proprio consenso informato è stata dichiarata nel protocollo di ricerca e lo studio è stato approvato da un Comitato Etico. Il consenso a rimanere nella ricerca sarà ottenuto non appena possibile dal soggetto o da un rappresentante legale.

Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano nei riguardi delle applicazioni della biologia e della medicina, 1997 (Comitato direttivo di Bioetica, Consiglio d'Europa, STE N° 164)

Art. 5: Regola generale

Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato.

Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi.

La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso.

Art. 6: Protezione delle persone che non hanno la capacità di dare consenso

1. Sotto riserva degli articoli 17 e 20, un intervento non può essere effettuato su una persona che non ha capacità di dare consenso, se non per un diretto beneficio della stessa.

2. Quando, secondo la legge, un minore non ha la capacità di dare consenso a un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge.

Il parere di un minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità.

3. Allorquando, secondo la legge, un maggiorenne, a causa di un handicap mentale, di una malattia o per un motivo simile, non ha la capacità di dare consenso ad un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. La persona interessata deve nei limiti del possibile essere associata alla procedura di autorizzazione.

4. Il rappresentante, l'autorità, la persona o l'organo menzionati ai paragrafi 2 e 3 ricevono, alle stesse condizioni, l'informazione menzionata all'articolo 5.

5. L'autorizzazione menzionata ai paragrafi 2 e 3 può, in qualsiasi momento, essere ritirata nell'interesse della persona interessata.

Art. 8: Situazioni di urgenza

Quando a causa di una situazione urgente il consenso appropriato non può essere ottenuto, si potrà procedere immediatamente ad ogni intervento medico indispensabile per il beneficio della salute del/a persona interessata.

Art. 9: Desideri in precedenza espressi

I desideri precedentemente espressi a proposito di un intervento medico da un paziente che - al momento dell'intervento - non è in condizioni di esprimere la propria volontà saranno presi in considerazione.

Art. 16: Tutela delle persone che si prestano ad una ricerca

Nessuna ricerca può essere intrapresa su una persona a meno che le condizioni seguenti non siano riunite:

i. non esiste metodo alternativo alla ricerca sugli esseri umani, di efficacia paragonabile,

ii. i rischi che può correre la persona non sono sproporzionati in rapporto con i benefici potenziali della ricerca,

iii. il progetto di ricerca è stato approvato da un'istanza competente, dopo averne fatto oggetto di un esame indipendente sul piano della sua pertinenza scientifica, ivi compresa una valutazione dell'importanza dell'obiettivo della ricerca, nonché un esame pluridisciplinare della sua accettabilità sul piano etico,

iv. la persona che si presta ad una ricerca è informata dei suoi diritti e delle garanzie previste dalla legge per la sua tutela,

v. il consenso di cui all'articolo 5 è stato donato espressamente, specificamente ed è stato messo per iscritto. Questo consenso può, in ogni momento, essere liberamente ritirato.

Art.17: Tutela delle persone che non hanno la capacità di consentire ad una ricerca

1. Una ricerca non può essere intrapresa su una persona che non ha, conformemente all'articolo 5, la capacità di consentirvi a meno che le condizioni seguenti siano riunite:

i. le condizioni enunciate all'articolo 16, dall'alinea (1) al (4) sono soddisfatte;

ii. i risultati attesi dalla ricerca comportano un beneficio reale e diretto per la sua salute;

iii. la ricerca non può effettuarsi con una efficacia paragonabile su dei soggetti capaci di consentirvi;

iv. l'autorizzazione prevista all'articolo 6 è stata data specificamente e per iscritto, e *v.* la persona non vi oppone rifiuto.

2. A titolo eccezionale e nelle condizioni di tutela previste dalla legge, una ricerca di cui i risultati attesi non comportino dei benefici diretti per la salute della persona può essere autorizzata se le condizioni enunciate agli alinea (1), (3), (4) e (5) del paragrafo 1 qui sopra riportato, e le condizioni supplementari seguenti sono riunite:

i. la ricerca, ha per oggetto di contribuire, con un miglioramento significativo della conoscenza scientifica dello stato della persona, della sua

malattia o del suo disturbo, all'ottenimento, a termine, di risultati che permettano un beneficio per la persona interessata o per altre persone della stessa fascia d'età o che soffrano della medesima malattia o disturbo o che presentino le stesse caratteristiche,

ii. la ricerca non presenta per la persona che un rischio minimo e una costrizione minima.

Direttiva 2001/20/EC del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001 concernente il ravvicinamento 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

Art. 5: Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

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

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

b) la persona che non è in grado di fornire validamente il proprio consenso informato, ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi e i benefici;

c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un soggetto sperimentale in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;

d) non vengono dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione degli indennizzi;

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

f) le sperimentazioni cliniche sono state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e alla fase dello sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti espressamente ed essere oggetto di continua verifica;

g) il protocollo è stato approvato da un comitato etico competente nel campo della malattia in questione e per quanto riguarda il gruppo di pazienti interessato o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali della malattia in questione e del gruppo di pazienti interessato;

h) gli interessi dei pazienti prevalgono sempre su quelli della scienza e della società;

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

Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica (STCE, N°195), 2005

art. 19 (Cap. VI: Situazioni Particolari): ricerca su persone in situazione d'urgenza clinica:

1. La legge determina se, e sotto quali condizioni supplementari di protezione, può essere realizzata una ricerca in situazioni d'urgenza allorché:

I - La persona non è in stato di poter donare il suo consenso, e

II - per la ragione stessa dell'urgenza della situazione, è impossibile ottenere – nel tempo necessario - l'autorizzazione del rappresentante o dell'autorità, o della persona o dell'istanza che, in assenza dell'urgenza, sarebbe chiamato a dare la propria autorizzazione.

2. La legge deve comprendere le seguenti condizioni specifiche:

I - Una ricerca di comparabile efficacia non può essere effettuata su persone che non si trovino in situazioni d'urgenza.

II - La ricerca non può essere intrapresa se non nel caso in cui il progetto sia stato approvato specificatamente per la situazione d'urgenza dalla istanza competente.

III - Ogni obiezione pertinente espressa in precedenza dalla persona e portata a conoscenza del ricercatore deve essere rispettata.

IV - Se i risultati attesi dalla ricerca non comportano benefici diretti per la salute della persona interessata, la ricerca deve avere lo scopo di contribuire, mediante un miglioramento significativo delle conoscenze scientifiche che dello stato della persona, della sua malattia o del suo disturbo - all'ottenimento, al termine della stessa, di risultati permettenti un beneficio per la persona interessata o per altre persone rientranti nella stessa categoria, o sofferenti della stessa malattia o disturbo, o presentanti lo stesso stato di salute, ed allorché la ricerca non presenti per la persona coinvolta che un rischio minimo ed un disturbo minimo.

3: Le persone partecipanti alla ricerca in situazioni d'urgenza o, se del caso, il loro rappresentante, ricevono ogni informazione appropriata relativa alla (loro) partecipazione al progetto di ricerca non appena possibile. Il consenso o l'autorizzazione al prolungamento della partecipazione viene richiesto dal momento in cui è ragionevolmente possibile farlo.

Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC, 2012

Art. 32: Clinical trials in emergency situations

1. By way of derogation from points (c) and (d) of Article 28(1), from points (a) and (b) of Article 30 (1) and from points (a) and (b) of Article 31(1), informed consent may be obtained after the start of the clinical trial to continue the clinical trial and information on the clinical trial may be given after the start of the clinical trial provided that all of the following conditions are fulfilled:

(a) due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, it is impossible to obtain prior informed consent from the subject and it is impossible to supply prior information to the subject;

(b) no legal representative is available;

(c) the subject has not previously expressed objections known to the investigator;

(d) the research relates directly to a medical condition which causes the impossibility to obtain prior informed consent and to supply prior information;

(e) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject.

2. The informed consent referred to in paragraph 1 shall be obtained, and information on the clinical trial shall be given, in accordance with the following requirements:

(a) regarding incapacitated subjects and minors, the informed consent referred to in paragraph 1 shall be obtained as soon as possible from the legal representative and the information referred to in paragraph 1 shall be given as soon as possible to the subject;

(b) regarding other subjects, the informed consent referred to in paragraph 1 shall be obtained as soon as possible from the legal representative or the subject, whichever is sooner and the information referred to in paragraph 1 shall be given as soon as possible to the legal representative or the subject, whichever is sooner.

For the purposes of point (b), where informed consent has been obtained from the legal representative, informed consent to continue the trial shall be obtained from the subject as soon as it is capable of giving informed consent.

Ulteriore documentazione

Consiglio Superiore di Sanità, Sezione V, Seduta del 10 Luglio 2008

Il Consiglio ha espresso il parere di seguire la legislazione della Gran Bretagna del dicembre 2006, un emendamento che prevede delle eccezioni alla normativa del consenso informato. La deroga è ammessa in una serie di casi: quando, a determinate condizioni, il trattamento deve essere somministrato con urgenza; se la natura dello studio richiede azioni urgenti e cioè non ulteriormente procrastinabili; se non è assolutamente praticabile la via del consenso con il rappresentante legale; e infine se c'è un'approvazione della procedura da parte del Comitato Etico.