



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Farmacia e Medicina

**Corso di Dottorato di Ricerca in
Medicina Legale e Scienze Forensi
XXVI Ciclo**

Cattedra di Medicina Legale e delle Assicurazioni

TESI di

DOTTORATO di RICERCA

***“PROBLEMI MEDICO LEGALI DEL
CONSENSO INFORMATO NELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA”***

Anno Accademico: 2012/2013

Dottorando:

Dott. Ivano PINDINELLO

Matricola: 311163

Relatore:

Chiar.mo Prof. Enrico MARINELLI

INDICE

Introduzione

CAPITOLO PRIMO

SPERIMENTAZIONE CLINICA

1.1	La sperimentazione umana nell'ordinamento italiano.	pag. 08
1.1.1	Cenni normativi	pag. 08
1.1.2	Agenzia italiana del farmaco - AIFA	pag. 12
1.1.3	Cenni sulla disciplina riguardante i promotori delle sperimentazioni.	pag. 14
1.1.4	Brevi cenni della disciplina riguardante la sperimentazione clinica.	pag. 16
1.1.5	Le norme di buona pratica clinica.	pag. 17
1.2	I principi e i valori in gioco nella sperimentazione sull'uomo.....	pag. 22
1.3	L'etica nella sperimentazione clinica	pag. 29
1.4	Cenni sulla disciplina riguardante il consenso nella sperimentazione sull'uomo.	pag. 31
1.5	La sperimentazione clinica in pediatria	pag. 37
1.6	La medicina di genere e la sperimentazione clinica.....	pag. 43
1.7	La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentante legale.	pag. 53

CAPITOLO SECONDO

COMITATI ETICI E SPERIMENTAZIONE

2.1	Ruolo e procedure operative dei Comitati di Etica.	pag. 62
2.2	Brevi cenni sull'istituzione e l'organizzazione dei Comitati Etici....	pag. 67
2.3	Composizione del Comitato Etico.	pag. 68
2.4	La responsabilità del Comitato Etico.	pag. 70
2.5	Ruolo e responsabilità dello sperimentatore.	pag. 72
2.6	Implicazioni etiche della sperimentazione clinica.	pag. 75
2.7	Aspetti etici degli studi clinici randomizzati.	pag. 82

CAPITOLO TERZO

CONSENSO INFORMATO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

3.1	Il diritto alla salute e il principio del consenso ai trattamenti medico-chirurgici.	pag. 84
3.2	Il consenso nella sperimentazione clinica.	pag. 100
3.3	Il consenso informato quale protezione dei soggetti di sperimentazione.	pag. 102
3.4	Informazioni da fornire ai soggetti per il consenso.	pag. 103
3.5	Il consenso di chi non può consentire.	pag. 105
3.6	Cenni sul protocollo di sperimentazione e la salvaguardia del paziente.....	pag. 108
3.7	Il consenso informato nelle norme di buona pratica clinica.....	pag. 110
3.8	L'informazione e le modalità per raccogliere il consenso informato.	pag. 111
3.9	La protezione dei soggetti che non possono consentire.	pag. 112
3.10	Consenso ed informazione nella sperimentazione oncologica.	pag. 114
3.11	L'approccio al paziente geriatrico.....	pag. 117
3.12	Sperimentazione clinica in pediatria e il consenso	pag. 122

3.13	Sperimentazione clinica e Magistero cattolico.	pag. 123
3.14	L'uso di farmaci <i>off - label</i>	pag. 125

CAPITOLO QUARTO

PROBLEMI MEDICO LEGALI DEL CONSENSO INFORMATO NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

4.1	La questione del consenso informato nella sperimentazione farmacogenetica.	pag. 126
4.2	Consenso libero o "orientato"?	pag. 129
	Considerazioni conclusive	pag. 130
	Bibliografia	pag. 145

INTRODUZIONE

La sperimentazione¹ dei farmaci sull'uomo e su altri esseri viventi è una fase basilare ed imprescindibile dello sviluppo dei farmaci. In particolare, nella sperimentazione sull'uomo si possono configurare possibili conflittualità tra interesse individuale e collettivo².

A volte, le finalità scientifiche possono essere ritenute prioritarie rispetto a quelle terapeutiche, anche se la sperimentazione viene condotta su pazienti e si traduce in un atto di terapia. Proprio in questi casi, sorge la problematica della liceità e dei limiti della sperimentazione sull'uomo.

Dall'altro canto, sussiste un'accezione generale di sperimentazione intesa come osservazione indirizzata alla luce della quale è tale l'esercizio stesso della medicina; nella sua veste di rapporto individuale del medico col paziente e, quindi, di adattamento individuale al mezzo terapeutico.³

D'altronde, si è osservato che ogni atto medico può definirsi sperimentale, almeno nella misura in cui ogni soggetto umano ha una sua reattività particolare e non esattamente prevedibile a qualsivoglia stimolo.⁴

¹ La Posizione comune (CE) n. 44/2000, del 20 luglio 2000 definisce la "Sperimentazione clinica" come: *qualsiasi indagine effettuata su soggetti umani volta a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o gli altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali in fase di sperimentazione e/o a individuare qualsiasi tipo di reazione avversa nei confronti di uno o più medicinali in fase di sperimentazione, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione al fine di accettarne l'innocuità e/o l'efficacia. Tale sperimentazione include la sperimentazione clinica effettuata in un unico sito o in più siti, siano essi in un unico Stato membro o in più Stati membri.*

² Comitato Nazionale per la Bioetica, *La sperimentazione dei farmaci*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 282.

³ F. Bricola, *I problemi giuridici relativi alla sperimentazione dei farmaci*, in AA. VV., *Regioni ed ordinamento farmaceutico*, Atti del Convegno tenuto a Bologna nel maggio 1973.

⁴ L. Macchiarelli, T. Feola, *Medicina Legale*, II, Minerva Medica, Torino, 1995.

Secondo la distinzione tradizionale la sperimentazione può essere "non terapeutica" se si svolge su volontari sani e "terapeutica" quando si svolge, invece, su pazienti e nella quale lo scopo di cura è prevalente rispetto a quello di ricerca diversamente dalla prima tipologia e ove si potrebbe verificare una situazione di potenziale conflitto di obblighi, in capo al ricercatore.

Tuttavia, il principio della salvaguardia della vita, della salute, dell'integrità fisica, desumibile dall'art. 32 Costituzione, come autorevolmente affermato "*impone il categorico imperativo che ogni intervento, cominciare da quelli medici, chirurgici e genetici, può essere lecito in quanto utile o, comunque, non dannoso per i suddetti beni.*"⁵

Il compito della sperimentazione è, infatti, quello di favorire lo sviluppo di farmaci efficaci e di prevenire i pericoli per la salute collettiva, derivanti dall'immissione in commercio di farmaci non adeguatamente studiati. L'osmosi tra medicina e sperimentazione, quindi, deve essere massima e costante.⁶

Difatti, la ricerca sperimentale sul malato, quando sia ragionevolmente e prudentemente adeguata allo stato di necessità e agli interessi del malato, trova costanti possibilità di applicazione e da essa possono derivare vantaggio per la scienza.⁷

La sperimentazione sull'uomo, sia terapeutica che non, pone delle problematiche etiche, giuridiche e medico-legali che questo lavoro intende approfondire, concentrandosi in particolar modo sul consenso informato nella sperimentazione clinica.

⁵ F. Mantovani, *Diritto penale*, Delitti contro la persona, Cedam, Padova, quarta ed., 2011, pp. 1-198;

⁶ D. Cincotta, A. Cincotta, *Brevi riflessioni su sperimentazione ed utilizzazione di farmaci tra medicina, sanità decreti-legge*, *Tagete* 1/98, p. 59.

⁷ *Ibidem*, p. 62.

Il principio dell'obbligo, da parte dello sperimentatore, di richiedere al soggetto il consenso a partecipare ad uno studio clinico – dopo aver fornito circostanziate informazioni sugli scopi e le modalità di esecuzione dello stesso e sui possibili rischi inerenti alla partecipazione – trae origine nel c.d. Codice di Norimberga del 1949 che discende dalla sentenza che il Tribunale Internazionale emise in quella città il 19 agosto 1947, al termine del processo contro i medici nazisti che avevano eseguito criminali esperimenti nei campi di sterminio su prigionieri di guerra e anche su donne e bambini.⁸

Tale principio venne accolto successivamente dalla 18^a World Medical Assembly, tenutasi ad Helsinki nel giugno 1964, nel documento noto come «Dichiarazione di Helsinki» che è considerato il codice deontologico del ricercatore.

Il presente elaborato si pone l'obiettivo di addentrarsi nelle delicate problematiche concernenti il consenso informato e la sperimentazione umana.

Il primo capitolo è dedicato ai diversi aspetti della sperimentazione clinica e il secondo capitolo tratta i comitati etici ed il loro fondamentale ruolo nella sperimentazione, soprattutto per quanto concerne la tutela dei soggetti partecipanti alla sperimentazione.

Nella terza parte, centrali sono le problematiche legate al consenso nella sperimentazione con l'uomo, mentre nell'ultimo capitolo si affrontano le problematiche medico-legali del consenso informato nell'ambito della sperimentazione clinica.

⁸ M. Barni, 1964.

CAPITOLO PRIMO

SPERIMENTAZIONE CLINICA

1.1 La sperimentazione umana nell'ordinamento italiano. - 1.1.1 Cenni normativi - 1.2 Agenzia italiana del farmaco - AIFA. - 1.1.3 Cenni sulla disciplina riguardante i promotori delle sperimentazioni. - 1.1.4 Brevi cenni della disciplina riguardante la sperimentazione clinica. - 1.1.5 Le norme di buona pratica clinica. - 1.2 I principi e i valori in gioco nella sperimentazione sull'uomo. - 1.3 L'etica nella sperimentazione clinica. - 1.4 Cenni sulla disciplina riguardante il consenso nella sperimentazione sull'uomo. - 1.5 La sperimentazione clinica in pediatria. - 1.6 La medicina di genere e la sperimentazione clinica. - 1.7 La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentante legale.

1.1 La sperimentazione umana nell'ordinamento italiano.

1.1.1 Cenni normativi

Nell'ordinamento italiano, per sperimentazione clinica si intende qualsiasi studio sull'essere umano finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non, effettuata in un unico centro o in più centri, in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea o in Paesi terzi.⁹

⁹ Definizione contenuta nell'art. 1 del d. lgs. 6 novembre 2007, n. 200. "Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali".

L'analisi normativa concernente la sperimentazione umana, nell'ordinamento italiano non può che partire dalla Costituzione, entrata in vigore il 1° gennaio 1948 che all'Art. 32 recita: “*La Repubblica tutela la salute¹⁰ come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge.*

La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”, sancendo il diritto fondamentale dell'individuo alla salute¹¹.

La sperimentazione clinica su esseri umani ha fondamento costituzionale anche negli articoli 9 (sviluppo della ricerca scientifica) e 33 (libertà della scienza).

¹⁰ Salute quale situazione tendenzialmente generale di benessere dell'individuo come definito da M. Luciani, *Il diritto costituzionale alla salute*, in Dir. soc., 1980, 792 che riprende il concetto di salute espresso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che dal 1946 definisce la salute: uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente l'assenza di malattia e di infermità.

¹¹ Diritto alla salute che mostra un carattere flessibile in quanto diritto che viene plasmato per rispondere a sollecitazioni provenienti da diversi contesti, come evidenzia E. Cavasino, *La flessibilità del diritto alla salute*, in Quaderni Nuove autonomie, Editoriale scientifica, Napoli, 2012.

Un altro aspetto del dettato costituzionale che rileva è quello dell'articolo 117 Cost., come riformato dalle Leggi Costituzionali n. 3 del 18 ottobre 2001 e n. 131 del 5 giugno 2003, modificative del Titolo V della Costituzione, in base al quale, le linee di politica sanitaria, attualmente sono dettate dalle Regioni, mentre allo Stato rimane affidata la “*determinazione del livelli essenziali di assistenza (LEA)¹² delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale*”.

Un'altra legge importante è la n. 833 del 23 dicembre 1978, istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale, in particolare, per gli articoli riguardanti la regolamentazione dei farmaci. Infatti, tale legge al comma 7 dell'art. 2, “*Gli Obiettivi*”, indica tra le finalità, la realizzazione di “*una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi, diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e l'economicità del prodotto*”.

All'art. 29, “*Disciplina dei Farmaci*”, vengono individuate, nello specifico le materie riguardo alle quali spetta allo Stato dettare le norme ovvero:

¹² Dal punto di vista legislativo, in ambito della sanità, il concetto di livelli delle prestazioni da garantire in modo uguale era stato invocato sin dall'istituzione del SSN, per attuare il principio di uguaglianza nell'esercizio del diritto alla salute nell'ambito del SSN, mentre nel 1992, si introduceva il concetto di livelli uniformi di assistenza (LEA) e nel 1999 venivano qualificati come livelli essenziali ed uniformi di assistenza. Secondo la dottrina, in particolare, N. Aicardi, *La Sanità*, in S. Cassese (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo. Diritto amministrativo speciale*, Tomo I, II ed., Milano, 2003, 657, i LEA costituiscono «*il contenuto necessario e sufficiente dell'obbligo di servizio pubblico posto dall'ordinamento a carico di ciascuna Regione nel proprio ambito territoriale, nei confronti dei destinatari del servizio*». Per quanto concerne, invece, la loro natura giuridica, attualmente sono qualificabili come una *species* appartenente al *genus* dei livelli essenziali delle prestazioni di cui all'art. 117, co. 2°, lett. m, Cost. che ha costituzionalizzato la nozione di livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali.

a) per la disciplina dell'autorizzazione alla produzione e all'immissione in commercio dei farmaci, per i controlli di qualità e per indirizzare la produzione farmaceutica alle finalità del Servizio Sanitario Nazionale;

b) per la revisione programmata delle autorizzazioni già concesse per le specialità medicinali in armonia con le norme a tal fine previste dalle direttive della comunità europea;

c) per la disciplina dei prezzi dei farmaci, mediante una corretta metodologia per la valutazione dei costi;

d) per l'individuazione dei presidi autorizzati per la sperimentazione clinica precedente l'autorizzazione all'immissione in commercio;

e) per la brevettabilità dei farmaci. ...Omissis...

Giova rilevare che la legge n. 833/1978 viene comunemente chiamata "Riforma Sanitaria" ed è stata profondamente modificata dal D.L. n. 502 del 30 dicembre 1992 e dal D.L. n. 517 del 7 dicembre 1993 denominati "Riforme della Riforma" e dal D.L. n. 229 del 19 giugno 1999 "Riforma Ter".

1.1.2 Agenzia italiana del farmaco - AIFA

Il Decreto legge 30.9.2003 n. 269 all'art. 48 comma 2, convertito, con modificazioni, in legge n. 326 del 24 novembre 2003 istituisce, a partire dal 1° gennaio 2004, l'Agenzia Italiana del Farmaco¹³ (d'ora in avanti anche AIFA), cui vengono trasferite le funzioni della Commissione Unica del Farmaco (C.U.F. decretata nel 1987), e gli altri adempimenti in materia del farmaco propri del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e Finanze; seppur rimanendo tale agenzia, sottoposta alle funzioni di indirizzo del Ministero della Salute e di vigilanza di ambedue i suddetti Ministeri.

Le competenze dell'Agenzia italiana del farmaco sono contenute all'articolo 48, commi 3 e 5, della legge istitutiva sopracitata e, nello specifico riguardano:

- *l'autorizzazione all'immissione in commercio (d'ora in avanti anche AIC);*
- *la farmacovigilanza;*
- *la sperimentazione clinica;*
- *l'ispezione alle officine di produzione delle aziende farmaceutiche;*
- *l'informazione pubblica indipendente al fine di favorire un corretto uso dei farmaci;*
- *la promozione della ricerca;*

¹³ Sull'A.I.F.A., Agenzia statale del farmaco sottoposta all'indirizzo del Ministero della salute ed alla vigilanza del Ministero dell'economia e finanze cfr.: L. Casini, *L'Agenzia italiana del farmaco: ufficio-agenzia o agenzia-ente pubblico?*, in *Giorn. Dir. amm.*, 2004, 132; M. Clarich, B.G. Mattarella, *L'Agenzia italiana del farmaco* in G. Fiorentini (a cura), *I servizi sanitari in Italia*, Bologna, 2004, 263; V. Molaschi, *Osservazioni sul ruolo dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) nel governo della spesa pubblica* (Nota a Tar Lazio, sez. III-ter 21 settembre 2005, n. 7242), in *Foro amm. - T.A.R.*, 2006, 233 ss.

- *il governo della spesa farmaceutica*¹⁴.

L'AIFA si avvale del supporto di due commissioni consultive:

- la Commissione tecnico scientifica (CTS) che esamina le domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di nuovi medicinali - sia per la procedura nazionale che comunitaria – esprimendo un parere sul rapporto costo/efficacia e sulla classificazione ai fini della rimborsabilità;
- il Comitato prezzi e rimborso (CPR) che svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci, le cui determinazioni vengono sottoposte alla valutazione del CTS per il parere definitivo¹⁵.

L'Agenzia italiana del farmaco si avvale, inoltre, anche di alcuni strumenti quali le banche dati e gli Osservatori e, nello specifico:

- l'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMED) che controlla e analizza il consumo dei farmaci a livello nazionale, regionale e pubblica il rapporto annuale sull'impiego dei medicinali in Italia;
- l'Osservatorio nazionale sulla sperimentazione clinica (OsSc), che contiene il registro di tutte le sperimentazioni approvate dai Comitati Etici e pubblica il Rapporto Annuale sulla sperimentazione clinica in Italia;
- la Rete nazionale di farmacovigilanza che raccoglie tutte le segnalazioni di reazioni avverse e pubblica il rapporto annuale sulla farmacovigilanza in Italia.¹⁶

¹⁴ Per quanto riguarda, tale aspetto, l'Agenzia, come evidenziato da E. Cavasino, *op. cit.*, 53 diviene il regista delle politiche farmaceutiche in base ad obiettivi di temperamento dell'efficacia delle prescrizioni con l'economicità e la sostenibilità economico-finanziaria delle stesse, con conseguente riduzione dei poteri regionali in materia di spesa farmaceutica.

¹⁵ P. Minghetti, M. Marchetti, *Legislazione farmaceutica*, Casa Editrice Ambrosiana, 2013.

¹⁶ *Ibidem*.

1.1.3 Cenni sulla disciplina riguardante i promotori delle sperimentazioni.

In particolare, promotori delle sperimentazioni possono essere strutture, istituzioni pubbliche o ad essa equiparate, fondazioni, società scientifiche o di ricerca, IRCCS o dipendenti delle stesse.

Il proprietario del brevetto e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, o comunque tutti coloro che abbiano cointeressi di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione sono soggetti che non possono essere, invece, promotori.

Tutti i costi necessari per condurre la sperimentazione, compresi quelli per la copertura assicurativa, possono essere coperti da uno specifico finanziamento ottenuto dallo sperimentatore-promotore o in alternativa possono gravare sul "fondo per le sperimentazioni", nel caso in cui l'Azienda sanitaria locale, lo ha istituito in applicazione delle vigenti normative.

L'art. 20, comma 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, sanciva che, con decreto del Ministro della Salute, sarebbero stati stabiliti i requisiti minimi di cui dovevano essere in possesso le organizzazioni private alle quali il promotore della sperimentazione poteva affidare una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, come previsto anche dalle norme di buona pratica clinica, ferme restando le responsabilità del promotore della sperimentazione connesse con la medesima.

Tuttavia, tali organizzazioni si identificano con le Organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) di cui al paragrafo 1.20 dell'allegato 1 al richiamato decreto ministeriale 15 luglio 1997.

Inoltre, l'art. 6, comma 3, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, prevede la possibilità di delega delle proprie funzioni da parte del promotore a società, istituzioni od organizzazioni, nonché persone fisiche, in possesso dei richiamati requisiti minimi, mentre il decreto del Ministro della salute 31 marzo 2008, reca la «*Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*».

La determinazione del direttore generale dell'A.I.F.A. del 23 dicembre 2008, disciplina, invece, l'«*Autocertificazione dei requisiti minimi delle organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali ai sensi dell'art. 7, commi 5 e 6, e dell'art. 8 del decreto ministeriale 31 marzo 2008*».

Da ultimo, il Decreto 15 novembre 2011 del Ministro della Salute indica i requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali.

1.1.4 Brevi cenni della disciplina riguardante la sperimentazione clinica.

In Italia, precedentemente, la sperimentazione sull'uomo era disciplinata dalla Legge n. 519 del 7 agosto 1975 e dai Decreti ministeriali del 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977, integrata dal successivo D.M. 27 aprile 1992 recante Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della Direttiva comunitaria 91/507/CEE del 19 luglio 1991.

É utile menzionare anche alcuni precedenti tentativi di riforma, seppur meno recenti quali il Decreto legge 27 maggio 1996, n. 291¹⁷ che reiterava il decreto legge 25 marzo 1996, n. 161 "*Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali.*" e non più riproposto, con i quali si è cercato di comporre e bilanciare i molteplici interessi che entrano in gioco nell'ambito della sperimentazione farmacologica.

Dopo il breve accenno della normativa che regola la sperimentazione sull'uomo, giova rilevare che, viceversa, la dottrina ha dubbi sull'opportunità di governare con il diritto settori così delicati, allorché direttamente incidenti il bene "vita".¹⁸

¹⁷ Questo decreto-legge ha il merito di sottolineare che il consenso informato è indispensabile per il trattamento da intraprendere.

¹⁸ D. Cincotta, A. Cincotta, "*Brevi riflessioni su sperimentazione ed utilizzazione di farmaci tra medicina, sanità e decreti-legge.*", in *TAGETE*, n. 1/98, p. 47 ss.

1.1.5 Le norme di buona pratica clinica.

Nel quadro, concernente la disciplina della sperimentazione sull'uomo e, in particolare, per l'oggetto del presente lavoro, un ruolo importante occupano le cc.dd. norme di buona pratica clinica (dette anche *Good Clinical Practice* o GCP).

La buona pratica clinica (o GCP) è quell'insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani.

La buona pratica clinica indica, quindi, quell'insieme di norme che disciplinano la correttezza delle sperimentazioni cliniche.

Giova rilevare, a tal proposito, che tale disciplina è contenuta nel decreto ministeriale 15 luglio 1997 recante «Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali» e nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 recante «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione delle norme della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico».

In seguito, il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 261 del 9 novembre 2007, recante «Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali», recepisce la normativa europea dettando la disciplina per la buona pratica clinica relativamente ai medicinali in fase di sperimentazione ad uso umano in Italia.

Precedentemente anche il D.M. 27 aprile 1992, in attuazione della Direttiva comunitaria 91/507/CEE del 19 luglio 1991, attraverso la disciplina della documentazione da presentare, al Ministero della Salute, a corredo delle domande di autorizzazione, in allegato, conteneva le cosiddette norme di buona pratica clinica, rappresentandole quale modello di regole per la documentazione e per la validazione dei risultati dello studio sperimentale.

Come accennato sopra, tale D.M. venne sostituito dal D.M. 15 luglio 1997, sempre in recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Il dato fondamentale che emerge da quanto sin qui descritto è che la normativa interna in materia è totalmente di origine europea; infatti, l'Europa, già *«nel suo sorgere e nell'affermare la sua nuova cultura e la sua identità con la proclamazione dei diritti dell'uomo ha elaborato normative significative sulla sperimentazione nell'uomo»*.¹⁹

È interessante rilevare che l'esigenza di sviluppare anche in Europa alcune linee-guida per la sperimentazione di nuovi farmaci è stata avvertita inizialmente dalle industrie farmaceutiche.

In particolare, le GCP non solo enunciano principi, ma indicano anche come raggiungere concretamente lo standard etico nella conduzione delle sperimentazioni sull'uomo.

Ciò rileva, poiché sussiste sicuramente una connessione tra i requisiti etici e la qualità della sperimentazione, soprattutto quale garanzia per la salute pubblica e dei soggetti coinvolti nella sperimentazione.

Le linee guida devono stimolare un'autoeducazione e un'autodisciplina per il ricercatore e devono salvaguardare i soggetti partecipanti alla sperimentazione.

¹⁹ A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 3.

Indubbiamente, una sperimentazione clinica scientificamente ed eticamente condotta ha un alto valore sociale.

Dalle norme di buona pratica clinica emerge il senso dell'etica che si concretizza *«nello scrupolo metodologico, nell'esattezza della comunicazione dei dati, nella trasparenza dei procedimenti»*²⁰.

Nell'ambito dello sviluppo dei farmaci, oltre alle norme di salvaguardia etica, di fondamentale importanza per le sperimentazioni cliniche, assumono rilevanza anche le finalità di produrre dati che possano essere presentati alle autorità competenti per ottenere l'autorizzazione alla messa in commercio del farmaco sperimentato.

A tal proposito, occorre evidenziare che, gli aspetti formali cambiano da un paese all'altro, ma in Europa, le norme sono state armonizzate.

Da ultimo è stato approvato il Regolamento UE n. 536 del 2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE.

É importante rilevare che, le norme di buona pratica clinica nascono negli Stati Uniti d'America a seguito della scoperta da parte dell'Autorità federale preposta alla verifica della sicurezza e l'impiego dei farmaci che, in diversi paesi, alcuni sperimentatori avevano falsificati o addirittura inventato i dati utilizzati per le domande di autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci.

A seguito di tale scoperta, la Food and Drug Administration (FDA), quale organo federale preposto alla verifica della sicurezza e l'impiego dei farmaci avvio, innanzitutto, diverse ispezioni presso le sedi-luogo delle sperimentazioni e presso i produttori, al fine di verificare i dati e la loro corrispondenza a quanto presentato all'autorità in sede di richiesta dell'autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci.

²⁰ Ibidem, p. 54.

Di seguito, attraverso un'intensa collaborazione tra autorità sanitarie e industria sono state sviluppate delle linee guida che, forniscono indicazioni su molteplici aspetti riguardanti, in particolare, la salvaguardia del soggetto partecipante alla sperimentazione e gli obblighi del promotore della sperimentazione e dello sperimentatore, al fine di garantire al massimo la trasparenza dei dati, la loro integrità e qualità, nonché dare la possibilità di verificare le procedure dello studio clinico.

Seppure tali norme sono rimaste a livello di proposta di regolamentazione, negli U.S.A. sono rigorosamente rispettate nonché hanno rappresentato le basi per le analoghe norme di buona pratica clinica, elaborate negli altri paesi da organismi ministeriali o altri soggetti preposti.

Negli stati europei, le *guidelines* di buona pratica clinica sono state pubblicate in Francia, Gran Bretagna ecc. successivamente alla pubblicazione nel 1990, della *Note for Guidance su Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community* (di seguito anche GCP) da parte del Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP) della Comunità Europea.

In seguito, con la Direttiva 91/507 del 26 settembre 1991 viene stabilito che: *«tutte le fasi degli esami clinici, compresi gli studi di biodisponibilità e di bio-equivalenza, devono essere predisposti, attuati e descritti secondo i principi della buona pratica clinica».*

Pertanto, tutte le sperimentazioni cliniche devono essere eseguite in conformità alle norme di GCP che hanno l'obiettivo di migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica degli studi clinici, anche se a prima vista debbono garantire la trasparenza e l'integrità dei dati, ma non fornire indicazioni sulla metodologia scientifica di studio.

In particolare, il primo capitolo delle Norme di buona pratica clinica (GCP), dettate a livello europeo, è dedicato alla protezione dei soggetti di sperimentazione. Quale garanzia per i partecipanti alla sperimentazione, tali norme richiedono a coloro che effettuano studi sperimentali sull'uomo, di conoscere e mettere in atto i principi contenuti nella Dichiarazione di Helsinki, quindi, che vengano rispettati l'integrità personale e il benessere dei soggetti di sperimentazione, dei quali i ricercatori restano responsabili.

Giova evidenziare che, la stretta osservanza delle norme di buona pratica ovvero di quelle norme e procedure indicate per il corretto svolgimento degli studi sperimentali su soggetti umani cresce su tutti i punti di vista la qualità della ricerca clinica, anche se comporta maggiori tempi e costi.²¹

A tal proposito, è stato affermato che *«L'introduzione della «Good Clinical Practice» nella ricerca clinica rappresenta una tappa fondamentale nell'evoluzione di questa branca della medicina sperimentale. Infatti, con l'adozione di questi principi, si creano le basi per un'adeguata pianificazione degli esperimenti, una loro corretta esecuzione, una precisa valutazione e analisi dei risultati e si introduce il principio della verifica dei dati sperimentali. In altre parole, si codificano una serie di procedure atte a standardizzare l'esperimento clinico e a renderne possibile una verifica successiva»*.²²

²¹ L. M. Puccella, *Come e cosa sono le GCP della Comunità Europea*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, pp. 95-102 ss.

²² D. Criscuolo, *Definizione dei termini utilizzati nella «Good Clinical Practice»*, A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, pp. 105 ss.

1.2 I principi e i valori in gioco nella sperimentazione sull'uomo.

Prima di affrontare questi profili, occorre rilevare innanzitutto che la sperimentazione clinica dei farmaci è anch'essa un valore da salvaguardare. Tale fase della sperimentazione dei farmaci – prima della loro immissione al commercio e del loro utilizzo generalizzato – è scientificamente essenziale e rappresenta un momento indispensabile.

Possiamo, infatti, affermare che dietro la sperimentazione c'è sicuramente un alto valore sociale.

I principi fondamentali ed internazionalmente conosciuti, rilevanti nella sperimentazione sull'uomo, sono da tempo codificati, a partire dal famoso The Belmont Report del 1979²³ ove vengono elencati, nello specifico: il rispetto per le persone, che implica il rispetto della loro libertà decisionale o la loro protezione quando manca tale capacità; l'obbligazione alla beneficiabilità, nel senso di evitare i danni ai soggetti coinvolti, minimizzando i rischi e massimizzando i benefici; le attenzioni alla giustizia nella distribuzione degli oneri della ricerca, in relazione a chi ne riceverà i benefici.

Infatti, applicare ad un soggetto delle procedure sperimentali potrebbe violare alcuni diritti fondamentali della persona quali: il diritto al rispetto della vita fino al suo termine naturale, il diritto al rispetto della dignità della persona e il diritto ad esprimere e veder rispettata la propria autonomia, c.d. autodeterminazione.

²³ *The National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research, Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research (The Belmont Report), april 18, 1979, U.S. Government Print Office;*

Nelle sperimentazioni cliniche sorge la necessità di un equilibrio tra diritti confliggenti poiché diversi diritti possono contrapporsi come quello della libertà personale o autodeterminazione, quello della ricerca di progredire ed ancora quello della cosiddetta libertà scientifica del ricercatore.

Il protocollo dello studio sperimentale deve essere dettagliato, articolato, completo così come le procedure nella loro sequenza temporale in ciascun soggetto.²⁴

Il rispetto per la vita della persona, in alcune occasioni, potrebbe sembrare in contrasto con l'impiego di procedure che potrebbero avere come conseguenza una riduzione della durata della vita del soggetti, ma occorre valutare anche la sua qualità²⁵.

Occorre soffermarsi, in particolare, sul rispetto del consenso libero ed informato del partecipante alla sperimentazione che riguarda sia al rispetto della persona che alla sua autodeterminazione.

In generale, il protocollo sperimentale risulta eticamente inaccettabile sotto il profilo del rispetto per l'autonomia del paziente se è presentato in maniera poco comprensibile e poco aderente alle reali possibilità.

Ad esempio, non è ammissibile proporre la partecipazione allo studio come una possibilità terapeutica in più quando non lo è.

In particolare, si evidenzia che il consenso informato assume un rilievo diverso quando si tratta di sperimentazione terapeutica e non-terapeutica. La prima, oltre ad avere l'obiettivo di acquisire nuove conoscenze, ha una rilevanza diagnostica-terapeutica sul soggetto sottoposto alla sperimentazione, quindi, in essa sono prevalenti le finalità individuali.

²⁴ Questo è un requisito indicato dalla Dichiarazione di Helsinki sin dal 1964 ed è una specifica disposizione della *Good clinical Practice*.

²⁵ A tal proposito, A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1174 richiama la sintesi del problema espressa da Giovanni Paolo II, in *Lettera Enciclica "Evangelium Vitae"* (23.3.1995), n. 68 in merito alle cosiddette "cure palliative".

La sperimentazione c.d. "non terapeutica" ha quale obiettivo primario verificare le ipotesi scientifiche senza avere una correlazione di benefici con il paziente o il volontario sano, ma con potenziali benefici futuri per la società.

Tale distinzione assume rilevanza per quanto concerne il consenso informato, poiché nel primo caso, quando si tratta di sperimentazioni terapeutiche stante la loro finalità, come sopradescritto, seppur è sempre necessario il consenso esplicito, tuttavia in determinate circostanze si considera sufficiente anche quello implicito o delegabile, ad esempio in situazioni ove sussistono gravissime ragioni che implicano un intervento rapido e il farmaco ancora in sperimentazione è l'ultima ragionevole *chance*, dopo che siano falliti tutti gli altri mezzi terapeutici.

Nel secondo caso, ovverosia quando si tratta di sperimentazioni non terapeutiche, non si può prescindere dal consenso personale, esplicito e assolutamente non delegabile; pertanto, in tali tipologie di sperimentazioni c.d. anche "pure", sono da escludere i soggetti incapaci di dare un consenso pienamente libero e cosciente, quali i minori, gli incapaci a dare il consenso, gli embrioni/feti etc...

Il principio basilare e generale, in tutte le sperimentazioni cliniche, è quello etico secondo il quale non si deve procedere ad alcun studio se non c'è una ragionevole possibilità di incrementare le conoscenze o di migliorare le terapie già esistenti, poiché la sperimentazione quale mezzo per la lotta contro le malattie costituisce un servizio all'uomo solo se è condotta correttamente ed eticamente²⁶.

Le singole procedure sperimentali previste dal protocollo di studio devono evitare che possa esserci il rischio di violazione dei diritti della persona.

²⁶ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia E., *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 61;

In alcuni casi però, i suddetti principi-valori, possono essere in contrasto fra loro (come ad esempio nel campo delle biotecnologie e nella loro applicazione all'uomo) ed il loro bilanciamento può sembrare difficilmente raggiungibile, ma il valore di una ricerca indubbiamente può affermarsi solo attraverso la sperimentazione.

In tutti i casi in cui la sperimentazione non garantisce l'integrità fisica dei partecipanti, o si dubita sull'effettiva efficacia del trattamento in sperimentazione ovvero non si può richiedere un consenso pienamente informato, dal punto di vista etico la sperimentazione non può continuare, anche se scientificamente valida.

Inoltre, la sperimentazione non può ledere la dignità del soggetto partecipante alla sperimentazione stessa.

Su tale argomento, l'insegnamento della morale cattolica è molto eloquente.

A tal proposito basti leggere ciò che scriveva Papa Giovanni Paolo II, il quale parlando dell'etica della sperimentazione evidenziava che la scienza *«non è il valore più alto al quale tutti gli altri debbano essere subordinati. Più in alto nella graduatoria dei valori sta [...] il diritto personale dell'individuo alla vita fisica e spirituale, alla sua integrità psichica e funzionale»*.²⁷

²⁷ Giovanni Paolo II, Discorso ai partecipanti a due congressi di Medicina e Chirurgia, 27.10.1980, in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Libreria Ed. Vaticana, III/2, 1980, pp. 1007-1008.

Rilevanti problemi etici sorgono anche dall'uso del placebo nei trials clinici.²⁸ La sperimentazione randomizzata e controllata in doppio cieco e con l'impiego del placebo rappresenta un metodo scientificamente più obiettivo per la valutazione degli effetti dei farmaci, ma tale necessità di cecità appare inconciliabile con l'esigenza del consenso informato, soprattutto perché si rileva che l'utilizzo del placebo non appare indispensabile dal punto di vista scientifico e rappresenterebbe un inganno verso il paziente utilizzato come controllo, considerato che esso è lasciato senza una terapia vera e propria.

Pertanto, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, l'utilizzo del placebo è sicuramente censurabile sul piano etico, se si tratta di sperimentazioni ove manca l'interesse per utilizzare gli effetti suggestivi nell'interesse del malato, mentre è deontologicamente ammessa in quei casi in cui le forme morbose studiate non richiedono alcun trattamento o possano, senza danno, essere assoggettate soltanto ad un trattamento suggestivo.

Ovviamente, il confronto tra una terapia già conosciuta ed una in corso di sperimentazione appare più appropriato, anche dal punto di vista scientifico.

Com'è noto, uno dei metodi più importanti per confrontare differenti trattamenti è costituito dai *trials clinici randomizzati* (RCTs) ove però può sorgere un "conflitto" con i diritti dei pazienti sottoposti alla sperimentazione.

Infatti, proprio per evitare il rifiuto dei pazienti a partecipare allo studio si propone di procedere all'assegnazione di essi ai due bracci del trial senza chiedere alcun consenso e senza fornire informazioni, con la conseguenza che la soddisfazione della necessaria esigenza metodologica possa compromettere i diritti e il benessere dei pazienti.

²⁸ L. Candia, in E. Sgreccia, A.G. Spagnolo, op. cit., p. 92 ss.

Ci si è chiesti, pertanto, se in questi casi, l'informazione taciuta a fin di bene e la mancanza di rischi può togliere l'opportunità al soggetto di collocarsi nella situazione di poter scegliere liberamente²⁹.

A tal proposito, si ritiene che il consenso espresso dei partecipanti alla sperimentazione è indispensabile, in quanto i soggetti devono essere consapevoli della partecipazione allo studio sperimentale, indipendentemente dal rischio.

Occorre affermare con forza che i soggetti devono essere ben informati sul protocollo e sull'assegnazione a caso ad uno dei due trattamenti, prima di decidere liberamente se farne parte o meno alla sperimentazione ed esprimere il loro consenso.

L'altro lato della medaglia è che vi possono essere difficoltà a coinvolgere un sufficiente numero di partecipanti, ma lo sviluppo di una cultura sensibilizzata alla sperimentazione come collaborazione che passa attraverso la più ampia e completa informazione fornita ai soggetti fa sì che i partecipanti saranno veri ed autentici volontari.³⁰

Se il soggetto che partecipa alla sperimentazione, da un lato, potrebbe sentirsi come «campione o prova», dall'altro canto, il fatto di aver partecipato liberamente e dopo essersi ben informato, consente di esercitare pienamente la sua umanità e la libera autodeterminazione.

²⁹ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 64

³⁰ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 65 - Gli autori ritengono che «... non vi sia conflitto fra informazione da dare al paziente e decisione di partecipare allo studio, e che si possa arrivare - creando un'idonea cultura e sensibilizzazione nella popolazione - a far considerare i RCTs come una «onorevole e collaborativa avventura» tra i ricercatori e i soggetti di sperimentazione.»

Per questi casi, altri studiosi hanno proposto diversi disegni alternativi di sperimentazione ove la richiesta del consenso e l'informazione viene fornita con determinati accorgimenti³¹.

Ai pazienti occorre fornire adeguate informazioni sulla ricerca riguardanti gli scopi, i metodi, le scelte alternative, i previsti vantaggi e i potenziali rischi, oltre che ai fastidi che possono manifestarsi per creare un'alleanza collaborativa di sperimentazione.

Tuttavia, per concludere sul punto, si può rilevare che l'etica e la sperimentazione clinica non escludono l'una l'altra.

³¹ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 66 indica come M. Zelen, *A New Design for Randomized Clinical Trials*, «N. Engl. J. Med.», 300 (1979), pp. 1242-1245 proponeva che, dopo aver determinato l'eleggibilità dei pazienti si procede con la randomizzazione, dividendo i soggetti in due gruppi senza alcuna informazione e richiesta di consenso. Ad un gruppo viene somministrata la terapia standard, senza richiedere il consenso, mentre al secondo gruppo si spiega tutto il protocollo e successivamente viene richiesto di scegliere tra il trattamento standard o quello sperimentale, richiedendo il relativo consenso.

1.3 L'etica nella sperimentazione clinica.

È stato rilevato che «*La riflessione etica sulla sperimentazione si è sviluppata attraverso una serie di tappe che hanno condotto ad una riflessione sistematica sull'argomento*»³² evidenziando autorevolmente che «*L'etica*³³ *ha il compito di stabilire il giusto equilibrio e il rapporto corretto tra il progresso della scienza e il sostegno della vita dell'uomo su cui si compie la sperimentazione, tra il bene della singola persona che si sottopone alla sperimentazione e il bene comune, quello di tutte le persone a cui l'eventuale successo della sperimentazione può portare vantaggio*»³⁴.

L'etica nella sperimentazione clinica deve riguardare non solo i fini, ma anche i mezzi e i metodi utilizzati dal ricercatore.

Infatti, il problema morale della sperimentazione clinica è stata ricondotta alla c.d. «*l'etica del metodo*»³⁵ e la qualificazione etica dell'azione umana dello sperimentare si ritiene raggiungibile quando fine, mezzi e circostanze sono leciti.

Occorre rilevare che il pre-requisito etico fondamentale è rappresentato dal valore scientifico e dalla validità dello studio sperimentale, atteso che se lo studio è scientificamente invalido o inutile, ogni elemento etico diventa irrilevante e, anche il consenso informato dato dal soggetto coinvolto nella sperimentazione non porta alcun beneficio per esso.

³² A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 51.

³³ Tenendo presente che «*La scienza non produce (logicamente) etica. Dalle proposizioni descrittive non è possibile dedurre asserti prescrittivi. La grande divisione fra fatti e valori - la così detta legge di Hume - ci dice che dall'"è" non deriva il "deve", dall'"essere non si deriva il "dover essere". Tutto il valore, tutto il sapere scientifico non può produrre valori né può smentirli.*» come afferma D. Antiseri, richiamato da E. Sgreccia, *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65.

³⁴ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 53.

³⁵ A.G. Spagnolo, *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, p. 62.

La peculiarità nella sperimentazione clinica è rappresentata appunto dall'uomo che è il protagonista ed, infatti, è più correttamente parlare di sperimentazione con l'uomo che di sperimentazione sull'uomo.

La relazione tra sperimentatore e soggetto di sperimentazione non può che essere paritetica nonostante l'asimmetria sussistente.

Il conflitto che può sorgere nell'ambito della sperimentazione clinica è quello tra la necessità della sperimentazione e la possibilità che si verifichino violazioni dei diritti della persona, in particolar modo legati al consenso.

La difficoltà prevedibile è quella di ottenere un consenso pienamente informato, ma richiedere un consenso realmente informato è un imprescindibile requisito etico per la sperimentazione con l'uomo.

Il meccanismo del consenso informato, infatti, è difficile, poiché si potrebbe obiettare che il soggetto che presta il consenso non si trova in condizione di giudicare e decidere seppur adeguatamente informato. Pertanto, si ritiene auspicabile che l'informazione fornita ai soggetti sottoposti alla sperimentazione sia circoscritta all'informazione comprensibile, anche se, in ogni caso, l'informazione deve essere adeguata.

La visione antropologica non minaccia la libertà e l'indipendenza dello scienziato che è chiamato a farsi carico di un suo simile. Proprio nel farsi carico liberamente e responsabilmente di fini, metodi e conseguenze di un determinato progetto di ricerca sussiste l'autonomia dello scienziato.

1.4 Cenni sulla disciplina riguardante il consenso nella sperimentazione sull'uomo.

Per la prima volta, l'obbligo deontologico per il medico di richiedere sempre al paziente il consenso a partecipare ad una ricerca venne introdotto, nel 1947, nel Codice di Norimberga.

Con la Dichiarazione di Helsinki, nel 1964, l'Assemblea Medica Mondiale introduce un ulteriore elemento di garanzia, raccomandando che ogni progetto di studio con l'uomo debba essere esaminato da un comitato indipendente, costituito da medici e non, con il compito di verificare il rispetto dei principi etici.

I paesi che hanno legiferato in materia sono solo tre (U.S.A., Francia e Spagna), mentre negli altri paesi le norme volte alla salvaguardia dei soggetti sono oggetto di trattazione nelle *guidelines*.

In particolare, negli U.S.A. i principi sulla salvaguardia dei soggetti che si sottopongono a sperimentazione sono state recepite nel *Code of Federal Regulations* (CFR) ove si prescrive che ogni soggetto, dopo aver ricevuto esauriente informazione sugli scopi, i possibili vantaggi e i rischi della sperimentazione, dia per iscritto il proprio consenso alla sperimentazione.³⁶

³⁶ *Code of federal regulations, Protection of Human Subjects/Informed Consent/Standards for Institutional Review Boards for Clinical Investigations, etc., Food & Drug Administration, 21 CFR, Parts, 50, 56, 312, January 27, 1981.*

In Francia, la materia è disciplinata dalla legge 88-1138 del 20 dicembre 1988 e il Decreto di Applicazione n. 90-872 del 27 settembre 1990. Tale normativa introduce l'obbligo del consenso informato scritto da parte del paziente e dell'approvazione del protocollo da parte di un Comitato Etico (*Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale*) composto da 12 membri titolari e 12 supplenti (4 almeno 3 medici con qualificazione ed esperienza in campo di ricerca biomedica; 1 medico generico; 2 farmacisti di cui almeno uno ospedaliero; 1 infermiere; 1 persona qualificata in campo di etica; 1 persona qualificata nel settore sociale; 1 persona con il titolo di psicologo; 1 persona con competenza giuridica).

In Spagna, è la legge sui farmaci del 3 agosto 1982 che introduce l'obbligo del consenso informato scritto da parte del paziente e dell'approvazione del protocollo da parte di un Comitato Etico della sede dove ha luogo la sperimentazione.

In Italia, in generale, il principio del consenso informato nel rapporto medico – paziente non è regolamentato da alcuna specifica normativa di legge, ma trae origine, in primo luogo, nei principi fondamentali della Costituzione concernenti la libertà personale, la salute e l'integrità fisica.³⁷

In secondo luogo, una disciplina si trae nella legge n. 833 del 23 dicembre 1978 ove è previsto il divieto di effettuare accertamenti e trattamenti sanitari contro la volontà del paziente, se questi non è in grado di esprimere il consenso e non ricorrono i presupposti dello stato di necessità previsto e disciplinato dagli artt. 54 cod. pen. e 2045 cod. civ.

³⁷ L'art. 13 sancisce che: “*la libertà personale è inviolabile*” da cui si evince il riferimento alla libertà di salvaguardia della salute e della integrità fisica e l'art. 32 prevede che: “*nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge*”.

Vi sono poi, solo alcune specifiche ipotesi disciplinate da apposita normativa che obbligano alla formulazione in forma scritta del consenso come: il decreto del Presidente della Repubblica, 16 giugno 1977, n. 409 in materia di “Trapianti di organi e parti di corpo umano”; la legge 29 dicembre 1993, n. 578 che detta le “Norme per l’accertamento e la certificazione di morte”; la legge 5 giugno 1990, n. 135 sul “Programma ed interventi urgenti per la lotta e la prevenzione dell’AIDS”; il decreto Ministeriale 15 gennaio 1991 sui “Protocolli per l’accertamento della idoneità del donatore di sangue ed emoderivati.

Importante evidenziare che, il precedente Codice di deontologia medica dettava una disciplina sistematica del consenso informato e prevedeva: il divieto per il medico di *“intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l’acquisizione del consenso informato del paziente”*; l’obbligo di *“desistere in ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace di intendere e di volere, dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona”* (art. 35); l’obbligo di acquisire il consenso informato del legale rappresentante nell’ipotesi di minore o di interdetto (art. 37); l’obbligo di rispettare la reale ed effettiva volontà del paziente (art. 38) e i comportamenti da tenere nell’ipotesi di assistenza d’urgenza (art. 36).

Il codice Deontologico prevedeva altresì due ipotesi in cui è espressamente richiesta la prestazione del consenso informato in forma scritta:

1) La prescrizione di farmaci per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzati al commercio, che è da ritenersi consentita purché la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata (art. 13);

2) Il caso in cui il medico faccia ricorso a medicine non convenzionali, sempre nel rispetto del decoro e della dignità della professione e nell'esclusivo ambito della diretta e non delegabile responsabilità professionale, fermo restando, comunque, che qualsiasi terapia non convenzionale non deve sottrarre il cittadino a trattamenti specifici e scientificamente consolidati e richiede sempre circostanziata informazione e acquisizione del consenso (art. 15).

Il nuovo codice Deontologico nell'apposito Capo IV – intitolato "Informazione e consenso" prevede nell'art. 33 "Informazione al cittadino" che: *«Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate. Il medico dovrà comunicare con il soggetto tenendo conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima partecipazione alle scelte decisionali e l'adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere soddisfatta. Il medico deve, altresì, soddisfare le richieste di informazione del cittadino in tema di prevenzione. Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare preoccupazione e sofferenza alla persona, devono essere fornite con prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata.»*³⁸

³⁸ Il successivo art. 34 – "Informazione a terzi" specifica che: *«L'informazione a terzi presuppone il consenso esplicitamente espresso dal paziente, fatto salvo quanto previsto all'art. 10 e all'art. 12, allorché sia in grave pericolo la salute o la vita del soggetto stesso o di altri. In caso di paziente ricoverato, il medico deve raccogliere gli eventuali nominativi delle persone preliminarmente indicate dallo stesso a ricevere la comunicazione dei dati sensibili.»*

Importante è il dettato dell'Art. 35 – "Acquisizione del consenso" ove si legge che: *«Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso esplicito e informato del paziente. Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione documentata della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 33. Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possano comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso. In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona. Il medico deve intervenire, in scienza e coscienza, nei confronti del paziente incapace, nel rispetto della dignità della persona e della qualità della vita, evitando ogni accanimento terapeutico, tenendo conto delle precedenti volontà del paziente.»*³⁹

³⁹ Il successivo Art. 36 si occupa dell'Assistenza d'urgenza. *«Allorché sussistano condizioni di urgenza, tenendo conto delle volontà della persona se espresse, il medico deve attivarsi per assicurare l'assistenza indispensabile.»* L'art. 37, invece parla del Consenso legale del rappresentante. *«Allorché si tratti di minore o di interdetto il consenso agli interventi diagnostici e terapeutici, nonché al trattamento dei dati sensibili, deve essere espresso dal rappresentante legale. Il medico, nel caso in cui sia stato nominato dal giudice tutelare un amministratore di sostegno deve debitamente informarlo e tenere nel massimo conto le sue istanze. In caso di opposizione da parte del rappresentante legale al trattamento necessario e indifferibile a favore di minori o di incapaci, il medico è tenuto a informare l'autorità giudiziaria; se vi è pericolo per la vita o grave rischio per la salute del minore e dell'incapace, il medico deve comunque procedere senza ritardo e secondo necessità alle cure indispensabili.»* Mentre nell'Art. 38 si ribadisce l'autonomia del cittadino e si fa riferimento alle direttive anticipate:

Nell'ordinamento italiano, la normativa specifica solo la necessità della forma scritta del consenso nella sperimentazione clinica, per un'adeguata garanzia dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, ma sul punto ci si soffermerà, ampiamente nelle considerazioni finali.

«Il medico deve attenersi, nell'ambito della autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi e deve agire nel rispetto della dignità, della libertà e autonomia della stessa. Il medico, compatibilmente con l'età, con la capacità di comprensione e con la maturità del soggetto, ha l'obbligo di dare adeguate informazioni al minore e di tenere conto della sua volontà. In caso di divergenze insanabili rispetto alle richieste del legale rappresentante deve segnalare il caso all'autorità giudiziaria; analogamente deve comportarsi di fronte a un maggiorenne infermo di mente. Il medico, se il paziente non è in grado di esprimere la propria volontà, deve tenere conto nelle proprie scelte di quanto precedentemente manifestato dallo stesso in modo certo e documentato.»

1.5 La sperimentazione clinica in pediatria.

Giova premettere che la validazione dell'impiego efficace e sicuro di un medicinale, viene fornita dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalle Autorità regolatorie degli Stati membri dell'Unione Europea; in Italia dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), attraverso la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), dopo la verifica della documentazione che consente di valutare le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni, la posologia, la via, le modalità di somministrazione e le avvertenze.

Il documento che descrive tali condizioni d'uso clinico autorizzato per ogni medicinale è il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP o *Summary of Product Characteristics*, SPC), che costituisce parte integrante dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tali condizioni d'uso sono correntemente definite "*on-label*".

Nell'Unione Europea, nonostante più del 20% della popolazione complessiva sia rappresentata da persone di età inferiore ai 18 anni, meno del 15% dei farmaci che hanno ottenuto l'AIC vengono commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nei bambini ed, in particolare, in Italia circa il 60% di tutte le prescrizioni in ambito pediatrico sono *off-label*, ovvero i farmaci vengono utilizzati al di fuori dalle condizioni d'uso clinico indicate nel RCP o *Summary of Product Characteristics*, SPC contenente le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni, la posologia, la via, le modalità di somministrazione e le avvertenze.

Infatti, giova rammentare che il termine *off-label* concerne qualsiasi uso di un medicinale non conforme ai termini dell'Autorizzazione rilasciata

dall’Autorità regolatoria competente e, quindi, riguarda l’uso del medicinale per indicazioni, dosaggi, vie, modalità o frequenze di somministrazione differenti da quanto indicato nel RCP, o per gruppi di pazienti non specificati nel RCP.

Tale utilizzo dei farmaci, non adeguatamente sperimentati per i bambini, ha quale conseguenza il notevole incremento di eventi avversi, anche mortali, ed una frequenza di errore terapeutico che in pediatria risulta fino a 12 volte maggiore che per l'adulto⁴⁰.

Tuttavia, la prassi di prescrivere medicinali al di fuori dell’avallo regolatorio, soprattutto in aree terapeutiche critiche quali la pediatria e l’oncologia, è alquanto diffusa tra i medici.

Nel 2001, sono state introdotte due importanti novità in tema di sperimentazione clinica pediatrica: la prima a livello europeo, con la direttiva 2001/20/CE (recepita in Italia con il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003) e la seconda a livello nazionale con il Decreto del Ministero della Sanità del 10 maggio 2001 sulla “*Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e in pediatria di libera scelta*”.

La direttiva europea riguarda l'esecuzione della sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano e sottolinea, in particolare, la necessità di effettuare la sperimentazione clinica in pediatria.

L'art. 4 di tale direttiva è interamente dedicato alla “*Sperimentazione clinica sui Minori*” e sancisce le condizioni essenziali da soddisfare per condurre una sperimentazione nel rispetto dei principi di buona pratica clinica.

⁴⁰ Cenci, 2005.

Il D.M. del 10 maggio 2001, apre – al pediatra di base ed al medico di medicina generale – la possibilità di svolgere attività di sperimentazione clinica, anche relativamente all'età pediatrica, nell'ambito delle cure primarie. Tuttavia, tale Decreto non definisce un approccio scientifico e metodologico nella organizzazione e nella conduzione degli studi pediatrici, rispetto a quelli in cui sono coinvolti adulti⁴¹.

Tuttavia, nel decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, che recepisce la Direttiva 2001/20/CE trovano regolamentazione, per la prima volta dal punto di vista legislativo, le modalità di esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nello specifico anche le sperimentazioni cliniche sui minori.

Quest'ultime sperimentazioni, dovranno essere intraprese soltanto se sussistono determinate condizioni, come specificate nell'art. 4 (d.lgs. n. 211 del 2003) e qui di seguito, riassunte:

- innanzitutto, è indispensabile ottenere il consenso del rappresentante legale (genitori o giudice tutelare);
- in secondo, luogo, il minore deve avere ricevuto informazioni adatte alla sua capacità di comprenderle ed accettarle;
- il gruppo di pazienti deve trarre diretti benefici dalla sperimentazione;
- le sperimentazioni devono ridurre al minimo il disagio per il minore;
- il protocollo della sperimentazione deve essere stato approvato da un Comitato Etico che si avvale di competenze specifiche pediatriche;

⁴¹ A. Ceci, *In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population*, in *Acta Paediatr.*, apr. 2010, 99(4):544-9.

– l'interesse del singolo paziente prevale sugli interessi della scienza e della società.

La sopradescritta normativa nazionale ed europea costruisce le basi per un allargamento “etico” e “metodologico” delle sperimentazioni cliniche anche in ambito pediatrico, ma, ciò non è stato sufficiente a determinare un reale incremento degli studi clinici pediatrici⁴².

L'esigenza di una sperimentazione specifica pediatrica è stata avvertita anche a livello regionale; infatti, la Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 20 Maggio 2004 ha approvato le “*Linea guida per la conduzione della Sperimentazione Clinica in Pediatria di base*”, con valore di legge e validità per tutti i territori regionali per cercare di rispondere alla necessità di stabilire procedure per la corretta conduzione degli studi clinici pediatrici.

Il 26 Gennaio 2007 è entrato in vigore in tutti i Paesi della Comunità Europea il “*Regolamento Europeo relativo ai medicinali ad uso pediatrico*” (Regolamento CE n. 1902/2006 che modifica il precedente regolamento 1901/2006 relativo ai medicinali utilizzati in pediatria) con il quale sono state modificate le modalità attraverso cui devono essere sviluppati i farmaci rivolti alla popolazione pediatrica ed è stato, inoltre, definito il ruolo dell'EMA.

Tale nuovo Regolamento è stato realizzato allo scopo: di agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci appositamente studiati per i bambini da 0 a 17 anni di età; di garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico ed, infine, per aumentare la

⁴² Idem.

disponibilità delle informazioni sull'uso dei medicinali per i bambini (AIFA, 2013).

La principale novità introdotta è rappresentata dall'obbligo per le Aziende produttrici di presentare un Paediatric Investigation Plan ovvero un piano di indagine pediatrica (PIP)⁴³ per ogni nuovo farmaco o variazione, consistente in un piano di valutazione pediatrica del medicinale, obbligatorio solo nel caso in cui si ritiene che il farmaco possa apportare potenziali benefici terapeutici per i bambini.

Il PIP deve essere approvato da uno specifico Comitato Pediatrico presso l'EMA⁴⁴.

In applicazione del suddetto Regolamento europeo è stato istituito dall'European Medicines Agency (EMA) il Paediatric Committee (PDCO)⁴⁵, all'interno del Committee for Human Medicinal Products (CHMP)⁴⁶, con il ruolo principale di valutare ed approvare il contenuto dei paediatric investigation plan, su richiesta dell'EMA, o di un'autorità regolatoria di uno Stato membro dell'Unione Europea (UE).

⁴³*Paediatric Investigation Plans (PIPs)* o Piani di Indagine Pediatrica in italiano, ogni PIP costituisce il documento su cui dovrebbe basarsi lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali per uso pediatrico.

⁴⁴ AIFA, 2013.

⁴⁵ Il *Paediatric Committee (PDCO)* o Comitato Pediatrico in italiano è il comitato che ha il compito di valutare il contenuto dei piani di indagine pediatrica (PIP), che descrivono come un farmaco deve essere studiato nei bambini, così come di deroghe e differimenti. Il PDCO è stato stabilito in conformità con il regolamento pediatrico (Regolamento (CE) 1901/2006 e successive modifiche).

⁴⁶ Il *Committee for Human Medicinal Products (CHMP)* o Comitato per i medicinali per uso umano in italiano è il comitato istituito presso l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), che è responsabile per la preparazione di pareri su questioni riguardanti i medicinali per uso umano.

Un piano di indagine pediatrica (PIP) costituisce il documento su cui dovrebbe basarsi lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali per uso pediatrico e deve includere dettagli sul calendario e sulle misure proposte per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per la popolazione pediatrica a cui è indirizzato e per la patologia a cui è destinato. Nel contesto del Regolamento relativo ai medicinali ad uso pediatrico, l'EMA ha stabilito delle regole ben precise nonché degli incentivi rivolti alle ditte farmaceutiche che sviluppano prodotti medicinali non ancora autorizzati, medicinali già sperimentati negli adulti, ma non nella popolazione pediatrica e farmaci orfani ⁽⁴⁷⁾.

Tutte le informazioni sulle decisioni dell'EMA, in merito ai Paediatric Investigation Plans (PIPs) (e deroghe) vengono rese pubbliche sul sito internet dell'European Medicines Agency.

Una volta completato il Piano, viene verificata la conformità agli studi ed alle misure accordate come prerequisito per ottenere qualsiasi incentivo.

Ciò è necessario prima che la richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio o l'estensione per una nuova indicazione terapeutica, forma farmaceutica o via di somministrazione possa essere considerata valida, a meno che l'EMA non abbia concesso un differimento, ad esempio nel caso in cui lo sviluppo venga prorogato fino a quando non siano disponibili sufficienti dati per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del prodotto negli adulti, o anche una deroga nel caso in cui il suddetto sviluppo non sia necessario o non appropriato per la popolazione pediatrica ⁽⁴⁸⁾.

⁴⁷ AIFA, 2013.

⁴⁸ AIFA, 2013.

Una volta che l'autorizzazione viene concessa negli Stati Membri dell'UE i risultati degli studi clinici in pediatria, anche se negativi, sono inclusi nelle informazioni del prodotto. Se si acquisiscono nuove informazioni durante lo sviluppo del medicinale, è necessario richiedere al Comitato Pediatrico la modifica di un PIP approvato⁴⁹.

Nello specifico, le nuove regole europee per l'autorizzazione alla commercializzazione dei farmaci pediatrici riguardano:

- prodotti medicinali non autorizzati (nuovi prodotti).

Dal 28 luglio 2008 (a 18 mesi dall'entrata in vigore del Regolamento) le ditte farmaceutiche dovranno presentare i risultati delle sperimentazioni cliniche in accordo al Paediatric Investigation Plan (PIP) a supporto della domanda di Autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale nel territorio dell'UE. Ciò comporterà una validità aggiuntiva del certificato di protezione del farmaco di ulteriori 6 mesi;

- prodotti medicinali già autorizzati.

Dal 26 gennaio 2009 (a 24 mesi dall'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico) le ditte farmaceutiche devono presentare i risultati delle sperimentazioni cliniche in accordo al PIP a supporto della domanda di estensione delle indicazioni, di una nuova via di somministrazione o di una nuova forma farmaceutica.

Come per i prodotti nuovi, ciò comporterà una validità aggiuntiva del certificato di protezione del farmaco di ulteriori 6 mesi;

- farmaci orfani.

⁴⁹ AIFA, 2013.

Le condizioni di autorizzazione per i farmaci orfani sono le stesse di quelle dei prodotti medicinali non autorizzati; tuttavia, a differenza di questi ultimi, l'EMA concede una validità addizionale dell'esclusività sul mercato di due anni in aggiunta ai 10 anni fissati dal Regolamento europeo per i farmaci orfani⁵⁰.

Infine, occorre accennare il Decreto del Ministero della Salute dell'8 febbraio 2013 “*Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*”. (G.U. Serie Generale n.96 del 24-4-2013) in quanto all'art. 1, comma 5, richiede che tra i componenti d'obbligo del Comitato Etico vi sia la presenza di almeno un pediatra, cui si attribuisce il dovere di garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi pediatrici proposti.

Dalla disamina della normativa emerge la centralità del medico-pediatra sperimentatore che deve ricercare il consenso dei genitori, deve coinvolgere il minore in funzione della sua maturità specifica e, soprattutto, deve garantire che l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società, anche riducendo al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili. In estrema sintesi il dato fondamentale è che un minore non può mai essere considerato un semplice mezzo per conseguire risultati scientifici (anche quando riguardano la patologia di cui egli soffre), ma un fine in sé da rispettare.⁵¹

⁵⁰ Achille P. Caputi, M. Rosa Luppino, *Prescrizione off-label. Normative e applicazioni*, 2012.

⁵¹ Azzoni, 2009.

1.6 La medicina di genere e la sperimentazione clinica.

Solo nel 2002 presso la Columbia University di New York si istituisce il primo corso di medicina di genere e si avvia una sperimentazione riservata alle donne.

Nello specifico, giova premettere che, la medicina di genere è quella branca che applica alla medicina il concetto di "diversità tra generi" per garantire a tutti il migliore trattamento auspicabile in funzione delle specificità di genere.

La medicina di genere⁵² è una scienza multidisciplinare che studia le differenze e le somiglianze biologiche, psicologiche e sociali tra i generi e la loro influenza sullo stato di salute e di malattia, senza essere medicina delle sole donne.

É importante, infatti, che si studi l'influenza – del sesso quale accezione biologica e del genere quale accezione sociale – sulla fisiologia, la fisiopatologia e sulla clinica di tutte le malattie per arrivare a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.

Occorre, quindi, promuovere l'attenzione alle differenze biologiche, psicologiche e culturali che sussistono tra i generi sia nella ricerca medica che in quella farmacologica.

Come evidenziato⁵³, uno degli aspetti più importanti della Medicina di Genere, infatti, è quello che riguarda i farmaci.

Le donne, anche per la loro longevità, sono le più alte consumatrici di farmaci.

⁵² Per i principali obiettivi della medicina di genere si veda il contributo di L. Turco, *Workshop Centro Studi Salute di genere*, Firenze, 2010.

⁵³ Cfr. CS n. 29/2013 dell'ISS.

Il problema correlato più rilevante è l'impatto delle reazioni avverse, che sono più numerose e più frequenti nelle donne (sulle quali, come ricordato, i diversi farmaci sono stati anche meno studiati, in particolare per quanto riguarda il dosaggio).

Ma ancor più rilevante è il discorso relativo all'appropriatezza d'uso. Proprio perché la patogenesi delle stesse malattie nelle donne può essere diversa rispetto all'uomo, i farmaci non funzionano (o meglio la loro efficacia è diversa) nello stesso modo nell'uomo della donna.

È il caso, ad esempio, dell'aspirina e delle statine, per le quali esiste una vastissima e recente letteratura.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha inserito la medicina di genere nell'*Equity Act* promuovendo così il principio di equità affinché la cura sia appropriata e più consona al singolo genere.

Seppur uomini e donne presentano significative differenze riguardo all'insorgenza, la manifestazione, il decorso e la prognosi di molte malattie, ancora oggi, le differenze tra i due generi vengono trascurate se non ignorate del tutto, soprattutto, nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci.

Infatti, a tutt'oggi, si conosce ancora poco di come i farmaci funzionino nell'organismo femminile, anche se è ben noto che le differenze di genere condizionano l'assorbimento e l'eliminazione dei farmaci.

Inoltre, è ben noto che le donne sono poco rappresentate nelle fasi delle sperimentazioni cliniche di un farmaco.

Soprattutto, nelle prime fasi, fondamentali per stabilirne dosaggio, efficacia, effetti collaterali e sicurezza dell'uso acuto e protratto nel tempo. Il genere femminile, difatti, non viene adeguatamente incluso nella sperimentazione dei farmaci da cui consegue che le donne non vengono curate in modo ottimale⁵⁴.

⁵⁴ *Medicina di genere: che cos'è?*, pubblicato sul sito www.esseredonnaonline.it

La medicina attuale e le sperimentazioni cliniche sono ancora centrate sul paradigma maschile e trascurano se non addirittura ignorano le differenze di genere.

Per ovviare a tale situazione, deve svilupparsi maggiormente la medicina di genere, poiché essa studia e riconosce le diversità di esigenze e considera fondamentale il diritto delle donne e degli uomini ad un'assistenza sanitaria e farmacologica specifica, promuovendo la diffusione di un diverso modo di interpretare e valutare la programmazione e la produzione normativa in ambito farmaceutico, sanitario e socio-assistenziale.

Ma il processo legislativo, in tal senso, procede a fase alterne e molto lentamente.

Appare sempre più chiara l'esigenza di *«adottare in campo sanitario e farmaceutico una prospettiva di genere che vuol dire ridisegnare la ricerca, la sperimentazione, i trattamenti, ma anche includere espliciti obiettivi di genere, attraverso programmi di prevenzione, formazione del personale medico, parità di accesso ai servizi sanitari»*⁵⁵.

Da sempre le donne, come i bambini sono stati considerati dalla medicina dei "piccoli uomini" come se l'unica differenza consistesse nelle dimensioni e nel peso.

Appare che non abbiano alcuna considerazione, le rilevanti differenze sussistenti, in particolar modo nelle patologie e conseguentemente nella loro cura attraverso i medicinali somministrati.

⁵⁵ Cfr. Atti del convegno "La salute della differenza. Politiche e orientamenti per la medicina di genere", tenutosi a Roma il 22 novembre 2011.

Come accennato, per molti decenni, la medicina è stata costruita sul paradigma "giovane, adulto, maschio, bianco" che ha condizionato la diagnosi e la cura delle patologie, come anche la sperimentazione di nuovi farmaci, nonostante le differenze di genere sono sempre più una realtà scientifica ormai consolidata.

È sempre più evidente, inoltre, che il percorso delle patologie e la risposta alle cure farmaceutiche variano sensibilmente tra donne e uomini.

I sintomi, la progressione e il decorso delle patologie sono diversi a seconda del genere.

Il genere condiziona la patologia e le terapie, nonché influenza il percorso dei farmaci all'interno nell'organismo umano come anche il meccanismo d'azione delle terapie farmacologiche.⁵⁶

Ma, nonostante le donne consumino circa il 40% di farmaci in più rispetto ad essi e, nonostante, sussiste una differente risposta alle terapie farmacologiche e ad alcuni tipi di farmaci da parte del genere femminile, gran parte dei farmaci vengono testati esclusivamente sugli uomini.

A tal proposito, giova evidenziare che, negli Stati Uniti le donne sono obbligatoriamente inserite nei trials clinici e la *Food and Drug Administration* americana (FDA) ha istituito un ufficio che si occupa specificamente della salute delle donne e della loro partecipazione agli studi sperimentali.

⁵⁶ Secondo alcuni studi anche le reazioni ad un medicinale diffuso come l'aspirina variano molto sensibilmente, non solo in base alle tipologie di corporatura, ma anche secondo il genere e secondo le varie fasi ormonali. Altri studi hanno approfondito gli effetti farmacologici differenziati per sesso nonché le singole reazioni al dolore concludendo che esistono alcune patologie che sono più dolorose e che sono più frequenti nelle donne che negli uomini come: fibromialgia, cistite interstiziale, emicrania, disturbi temporo-mandibolari. Per alcuni altri studi sugli effetti degli oppioidi e degli anti-dolorifici, gli uomini hanno dei recettori anti-analgesci più sviluppati delle donne, così è spiegato come mai riescono a reagire meglio alla morfina (Gear 2008). Secondo gli studi di Mogil (2009) si può addirittura ipotizzare che il processo del dolore segua percorsi diversi – quanto a geni e neurotrasmettitori coinvolti – tra gli uomini e le donne. Sembra assodato che gli ormoni abbiano un peso non indifferente rispetto alla modulazione del dolore.

In Italia, secondo i dati dell'AIFA, la popolazione femminile è del tutto assente nelle sperimentazioni dei farmaci di Fase I, ovvero in quella fase che serve a capire se le nuove molecole sono sicure e quale potrebbe essere il loro meccanismo d'azione, e quasi del tutto escluse nella Fase IV, vale a dire nelle analisi condotte sui pazienti dopo che il farmaco è stato messo in commercio.

Qualche passo in avanti si sta facendo, soprattutto a partire dal 2007 con la costituzione della Commissione Salute delle Donne presso il Ministero della Salute.

Nel 2008, anche l'Istituto Superiore della Sanità ha avviato un progetto⁵⁷ che intende studiare l'impatto delle terapie a seconda del genere⁵⁸, al fine di raggiungere l'obiettivo dell'appropriatezza delle cure nonché del risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale.

Nel 2011, l'AIFA ha annunciato la costituzione del Gruppo di lavoro "Farmaci e Genere" dedicato ai farmaci e alla medicina di genere.

Se si indaga sulle motivazioni dell'assenza delle donne nelle sperimentazioni cliniche, oltre al pregiudizio e la paura causata da due grandi tragedie⁵⁹, un altro motivo della minore presenza di donne negli studi clinici è legato alle variazioni cicliche ormonali nell'età fertile e sull'esistenza di fattori biologici che possono confondere nel momento di valutazione dell'efficacia di un farmaco.

⁵⁷ Progetto Strategico Salute Donna (2008-2012), finanziato dal Ministero della Salute, che ha coinvolto 25 Unità Operative disseminate sul territorio nazionale.

⁵⁸ Come evidenziato nel comunicato stampa CS n. 29/2013 dell'ISS: *In passato si riteneva che, fatte salve le evidenti differenze anatomiche, uomini e donne fossero sostanzialmente biologicamente uguali. Questo concetto è stato progressivamente demolito quando ci si è resi conto che - proprio a causa della erronea convinzione dell'equivalenza tra maschi e femmine - le cure che le donne ricevevano erano assolutamente inadeguate.*

⁵⁹ Si tratta della tragedia della talidomide che ha portato alla nascita di bambini focomelici, ovvero con gli arti superiori e/o inferiori non sviluppati in parte o in toto e quella del dietilsilvestrolo, un estrogeno che veniva somministrato durante la gravidanza e che, di seguito si è scoperto che poteva causare complicanze nelle bambine come neoplasia della vulva e molto altro (cfr. la relazione della Prof.ssa F. Franconi durante il convegno "La salute della differenza. Politiche e orientamenti per la medicina di genere" tenutosi a Roma il 22 novembre 2011).

Ma non solo, vi sono anche motivazioni di carattere etico e socio-culturale.

L'inferiorità numerica delle donne a studi sperimentali è dovuta a ragioni: sociali, per le difficoltà delle donne ad entrare negli studi clinici a causa della mancanza di tempo disponibile o a causa del basso reddito; economiche, in quanto le case farmaceutiche preferiscono non investire sulla sperimentazione femminile a causa dell'aumento inevitabile dei costi.

Per quanto riguarda, le ragioni biologiche è stato rilevato che le donne sono soggetti "difficili"⁶⁰ ai fini delle valutazioni sperimentali proprio per la diversità biologica e fisiologica.

Tuttavia la ragione principale della parziale inclusione delle donne nelle sperimentazioni è legata al fatto che negli studi clinici di sperimentazione dei farmaci soprattutto se non si conoscono ancora pienamente i profili, vi può essere un rischio potenziale per le donne in età fertile in relazione agli effetti dannosi sul feto nel caso di una gravidanza, o addirittura di effetti dannosi per i gameti e, quindi, con un possibile impatto negativo sulla procreazione e le future generazioni.

Da un lato, occorre riflettere sulla necessità di maggiore coinvolgimento delle donne nella sperimentazione clinica⁶¹, atteso che il genere condiziona non solo la patologia, ma anche le terapie, come influenza anche il percorso dei farmaci all'interno dell'organismo umano e il loro meccanismo d'azione.

⁶⁰ Come rilevato nel Resoconto di I. Pirillo, del Convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*", tenutosi a Pavia, l'8 e 9 maggio 2009, pubblicato nella sezione a cura di R. Minacori di Medicina e Morale, 2009/6, pp. 1189 ss.

⁶¹ Il Comitato Nazionale per la Bioetica con il parere "*La sperimentazione farmacologica sulle donne*" approvato nella seduta plenaria del 28 novembre 2008 ha raccomandato un'adeguata considerazione, dal punto di vista medico-scientifico, delle particolari caratteristiche fisiche, endocrino-metaboliche, sociali delle donne nella elaborazione dei protocolli sperimentali. Il CNB auspica una maggiore rappresentatività femminile nei campioni di soggetti sperimentali arruolati.

L'AIFA tramite il gruppo "Farmaci e Genere" sta cercando di eliminare la cecità di genere nel campo della farmacologia ed ha invitato le aziende farmaceutiche alla sensibilizzazione per le problematiche femminili.

Tuttavia, dall'altro canto, specifico del consenso informato nell'ambito delle sperimentazioni, la mancata totale conoscenza degli effetti dei farmaci in via di sperimentazione non permette una complessiva informazione riguardante il rischio potenziale alla procreazione o agli effetti negativi addirittura sui gameti e, quindi, sulle future generazioni.

Sorge pertanto spontanea una domanda: la non partecipazione del genere femminile nelle sperimentazioni cui consegue la mancata scoperta di farmaci specifici per le donne e la mancata conoscenza della reale efficacia dei farmaci rispetto ai diversi generi è un "prezzo" da pagare per non correre rischi sulla procreazione delle future generazioni.

1.7 La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentante legale.

Nel dibattito biogiuridico italiano si discute anche del problema – concernente il consenso dei soggetti incapaci e privi di un rappresentante legale – problematica che alcuni Comitati Etici sono chiamati a risolvere all'atto di approvazione dei protocolli di sperimentazione.

Mentre negli altri Paesi europei che hanno recepito la Convenzione di Oviedo⁶² tale problema non sussiste più, in Italia – stante la mancata vigenza di tale convenzione⁶³ – si ha una situazione conflittuale fra la normativa vigente e gli orientamenti etici indicati nella Convenzione.

⁶² Come evidenziato nell'Enciclopedia Treccani, la Convenzione sui diritti umani e la biomedicina c.d. Convenzione di Oviedo costituisce il primo trattato internazionale riguardante la bioetica, e rappresenta un pietra miliare per lo sviluppo di regolamenti internazionali volti a orientare eticamente le politiche della ricerca di base e applicativa in ambito biomedico, e a proteggere i diritti dell'uomo dalle potenziali minacce sollevate dagli avanzamenti biotecnologici. Tale Convenzione è stata promossa dal Consiglio d'Europa attraverso un comitato *ad hoc* di esperti di bioetica ed è stata firmata ad Oviedo il 4 aprile 1997. La Convenzione è stata integrata da tre protocolli aggiuntivi: (a) un protocollo sul divieto di clonazione di esseri umani, sottoscritto a Parigi il 12 gennaio 1998; (b) un protocollo relativo al trapianto di organi e tessuti di origine umana, sottoscritto a Strasburgo il 4 dicembre 2001; (c) un protocollo addizionale riguardante la ricerca biomedica firmato il 25 gennaio 2005 a Strasburgo. La Convenzione non è stata adottata da tutti i paesi dell'Unione Europea: Gran Bretagna, Germania, Belgio, Austria e altre nazioni non l'hanno sottoscritta, mentre altri paesi – tra cui Francia, Svezia e Svizzera – l'hanno sottoscritta ma non ancora recepita. L'Italia ha recepito la Convenzione attraverso la legge del 28 marzo 2001 n. 145, ma non ha ancora predisposto gli strumenti per adattare l'ordinamento giuridico italiano ai principi e alle norme della Convenzione e dei Protocolli. La Convenzione è strutturata in 14 capitoli, per un totale di 38 articoli, preceduti da un preambolo che riporta i motivi ispiratori della Convenzione; tra questi ha particolare rilievo il concetto che un uso improprio della biologia e della medicina può minacciare la dignità e i diritti dell'uomo. Alcuni articoli, che riguardano essenzialmente il divieto di manipolazione genetica dell'uomo, la discriminazione su basi genetiche e l'uso di embrioni umani per la ricerca, non sono passibili di restrizioni e assumono quindi carattere di veri e propri principi incondizionati.

⁶³ Nonostante l'adozione della legge n. 145 del 28 marzo 2001 di ratifica ed esecuzione della Convenzione di Oviedo, la dottrina è concorde nel ritenere che l'Italia non possa dirsi parte della Convenzione e che la stessa non può essere considerata, in se stessa, diritto vigente in Italia, stante il mancato deposito dello strumento di ratifica. A tal proposito si confrontino le puntuali riflessioni di S. Penasa, *Alla ricerca dell'anello mancante: il deposito dello strumento di ratifica della Convenzione di Oviedo*, nelle pagine web del forum costituzionale http://www.forumcostituzionale.it/site/images/stories/pdf/documenti_forum/paper/0007_penasa.pdf

Per governare l'incertezza sussistente è stato richiesto il parere al Comitato Nazionale per la Bioetica che ha emanato tale parere sul "*La Sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*"⁶⁴, in data 28 settembre 2012.

Infatti, mentre sono chiare le modalità di raccolta del consenso nei confronti dei minori e degli adulti incapaci affiancati da un rappresentante legale, meno palese appare la condizione degli adulti privi di un rappresentante legale.

Dal 2004, con l'entrata in vigore della legge n. 6, assume rilevanza la figura dell'amministratore di sostegno che può affiancare gli adulti privi in tutto o in parte di autonomia, ma in situazioni di emergenza anche la nomina dell'amministratore di sostegno presenta criticità a causa della tempistica relativa alla nomina da parte dei giudici.

Infatti, è stato evidenziato⁶⁵ che i tempi per la nomina dell'amministratore di sostegno rendono difficoltosa la partecipazione alle sperimentazioni cliniche degli adulti incapaci ed in concreto impossibile la sperimentazione in situazioni di emergenza, ove trattasi di farmaci o dispositivi medici ovvero di interventi di carattere sperimentale che devono essere somministrati, applicati o attuati entro poche ore dall'evento patologico acuto.

⁶⁴ Il testo integrale è stato riportato nella Rubrica "Documentazione" della Medicina e Morale, 2012/5, pp. 815 ss. Nello stesso numero pp. 783-789 A.G. Spagnolo, M. Casini illustrano gli argomenti prospettati al CNB nella richiesta di parere affinché fornisse indicazioni operative univoche rispetto alle diverse prassi introdotte.

⁶⁵ A.G. Spagnolo, M. Casini, *Il dibattito in biogiuridica*, in Medicina e Morale, 2012/5, p. 784.

La conseguenza di tale difficoltà e della mancanza di un legale rappresentante che possa dare il consenso è quella di "creare delle aree orfane di terapie"⁶⁶ per l'impossibilità di includere tali soggetti nelle sperimentazioni cliniche, seppur l'esclusione potrebbe configurare l'esclusione da un percorso di tutela della loro salute.

Mentre la Convenzione di Oviedo affronta tale questione (negli artt. 5⁶⁷, 6, 16 e 17 che configurano un sistema di protezione delle persone incapaci ivi compresi i soggetti adulti privi di rappresentanza legale) prevedendo che può essere intrapresa una ricerca su una persona che non ha la capacità di consentirvi soltanto se vi sia (tra gli altri requisiti richiesti) anche il consenso specifico e scritto del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge; in Italia, la questione rimane aperta per il mancato completamento della procedura di ratifica della Convenzione, nonché per il vuoto normativo sulla problematica esaminata.

⁶⁶ Ibidem A.G. Spagnolo, M. Casini, *Il dibattito in biogiuridica*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, p.785

⁶⁷ L'Art. 5 Regola generale sancisce che: *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.* L'art. 6 - Protezione delle persone che non hanno la capacità di dare consenso prevede che: (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.* L'art. 7 - Tutela delle persone che soffrono di un disturbo mentale sancisce che: *La persona che soffre di un disturbo mentale grave non può essere sottoposta, senza il proprio consenso, a un intervento avente per oggetto il trattamento di questo disturbo se non quando l'assenza di un tale trattamento rischia di essere gravemente pregiudizievole alla sua salute e sotto riserva delle condizioni di protezione previste dalla legge comprendenti le procedure di sorveglianza e di controllo e le vie di ricorso. proposito, si rende necessaria una disciplina specifica, anche se su tali temi, stante la loro particolarità, sussiste una difficoltà di bilanciamento dei diversi valori da contemperare. Come accennato, è auspicabile una disciplina specifica che permetta al sanitario*

Neanche il decreto legislativo n. 211 del 24 giugno 2003 che recepisce la direttiva 2001/20/CE⁶⁸ relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico non contiene alcuna indicazione al riguardo, ma si limita ad affermare la necessità del consenso informato del rappresentante legale nel caso di sperimentazioni su soggetti adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso.

Conseguentemente, si deve rilevare la necessità di un intervento legislativo che colmi la lacuna prevedendo, per le sperimentazioni in casi di emergenza, l'acquisizione del consenso informato, oltre che dalle figure della rappresentanza legale e dell'amministrazione di sostegno, da autorità od organi predisposti per tali adempimenti, con tempistiche adeguate alle esigenze cliniche e con la massima protezione dei soggetti incapaci⁶⁹.

A tal proposito, è stato evidenziato⁷⁰ che alcuni Comitati Etici hanno elaborato delle prassi, ma che tali proposte operative assumono un valore prettamente etico e non giuridico.

Una prima prassi concerne l'acquisizione per iscritto di un modulo di "presa d'atto" della situazione clinica nonché di non opposizione alla sperimentazione, quindi, un "consenso informato" dai familiari o in mancanza dai *caregiver* del paziente che siano disponibili ad essere informati e a collaborare ai fini della sperimentazione.

di poter agire, nell'interesse del paziente, senza trovarsi ad assumere oneri ulteriori a quelli che la sua professione implica.

⁶⁸ Direttiva 2001/20/CE 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. Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee, 1 maggio 2001, L121, 34-44.

⁶⁹ Per completezza, giova rilevare che anche nelle norme deontologiche riguardanti la sperimentazione non si trovano elementi utili a tal proposito. Anzi il nuovo art. 48 del Codice di deontologia medica fa riferimento al consenso informato scritto del soggetto reclutato e nel caso del minore e della persona incapace, ammette solo la sperimentazione per finalità preventive o terapeutiche relative alla condizione patologica in essere o alla sua evoluzione.

⁷⁰ A.G. Spagnolo, M. Casini, *Il dibattito in biogiuridica*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 787 ss.

In una seconda prassi è il Comitato Etico che autorizza la sperimentazione salvo al termine della stessa l'acquisizione del consenso dal paziente all'utilizzo dei dati ottenuti dalla sperimentazione effettuata quando era incapace a dare il consenso.

Mentre negli U.S.A. si ricorre alla prassi di individuare una figura indipendente, identificata dal Comitato Etico stesso, che svolgerebbe il ruolo di "rappresentante d'ufficio" (*human subject administrator*), in assenza di un rappresentante legale per fornire eventualmente il consenso ad un intervento sperimentale.

La posizione presa dal Comitato Nazionale per la Bioetica nel parere sopra richiamato risulta chiara: *stante la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto, la sperimentazione in situazioni di emergenza è lecita 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 evitare inutili duplicazioni.*

Quando l'effetto di un farmaco o di una procedura è "tempo dipendente"⁷¹ e la "finestra terapeutica" è di breve durata mentre il soggetto non è in grado di dare il consenso, secondo il CNB la sperimentazione clinica, anche in via temporanea può essere iniziata o proseguita senza ledere i diritti del malato, poiché altrimenti tali soggetti vedrebbero ridotta la speranza di avere benefici e che la malattia possa essere curata. Inoltre, giova rilevare che la sperimentazione consente che le terapie disponibili vengano migliorate per i pazienti futuri.

In situazioni di emergenza, qualora il paziente sia incapace di prestare validamente il consenso e in mancanza del rappresentante legale o altri soggetti in grado di svolgere tempestivamente tale funzione, il Comitato Nazionale per la Bioetica, ritiene di affidare al medico o all'equipe medica la decisione di ricorrere a cure ancora sperimentali, attenendosi scrupolosamente alle condizioni, misure e tecniche descritti nel protocollo precedentemente approvato da un indipendente Comitato Etico (CE) nazionale istituito *ad hoc*.

⁷¹ Il Comitato Nazionale per la Bioetica nel parere *sulla sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, testo pubblicato in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 815 ss. riporta numerosi esempi di situazioni in cui è necessario procedere con grande tempestività.

Inoltre, il CNB evidenzia che *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 (Fase I e II). ... 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.*

Infine, si deve applicare il criterio del "consenso differito" nel caso in cui il paziente riprende la capacità di esprimere il consenso ovvero è possibile acquisirlo da rappresentante legale.

Tale posizione del CNB appare in linea con la normativa internazionale.

Infatti, appare utile richiamare, la previsione della *Dichiarazione di Helsinki (1984/2008)* che nell'art. 29 sancisce che: *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.*

Per concludere sul punto, il CNB considera urgente, da parte del legislatore, dare attuazione ad una modifica dell'attuale art. 5 del decreto legislativo n. 211 del 2003 che consenta la sperimentazione clinica su adulti incapaci (incapacità legale o di fatto) di dare validamente il proprio consenso informato a sperimentazioni cliniche in condizioni di emergenza.

Anche nel Convegno dal titolo "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*" a Pavia l'8 e 9 maggio 2009⁷² sono state affrontate le problematiche relative all'acquisizione del consenso informato, in particolare nel caso dei soggetti incapaci ove è stato premesso che per effettuare una sperimentazione clinica su soggetti non capaci di esprimere il consenso personale è necessario che siano soddisfatti dei criteri di carattere clinico-scientifico ed etico, già espressi in linee-guida e normative elaborati

⁷² Come rappresentata nel resoconto al Convegno, a cura di R. Minacori, pubblicata in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1189 ss.

e condivisi a livello nazionale ed internazionale quali: la previsione del beneficio clinico per il soggetto; la necessità clinico-scientifica in relazione alla patologia in studio e agli obiettivi da raggiungere nella ricerca di dover coinvolgere nella ricerca esclusivamente soggetti che, a causa della stessa patologia in studio, hanno una compromissione della capacità cognitiva; l'accettabilità dei rischi previsti e la proporzionalità favorevole rischi-benefici; la mancanza di alternative con rischi minori. Inoltre, deve essere esclusa la possibilità di raggiungere i medesimi risultati coinvolgendo soggetti capaci di esprimere il consenso.

CAPITOLO SECONDO

COMITATI ETICI E SPERIMENTAZIONE

2.1 Ruolo e procedure operative dei Comitati di Etica. - 2.2 Brevi cenni sull'istituzione e l'organizzazione dei Comitati Etici. - 2.3 Composizione del Comitato Etico. - 2.4 La responsabilità del Comitato Etico. - 2.5 Ruolo e responsabilità dello sperimentatore. - 2.6 Implicazioni etiche della sperimentazione clinica. - 2.7 Aspetti etici degli studi clinici randomizzati.

2.1 Ruolo e procedure operative dei Comitati di Etica.

La protezione dei soggetti partecipanti ad una sperimentazione è garantita, in primo luogo, attraverso il Comitato Etico che, come definito dal d. lgs. n. 200/2007, è quell'organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato⁷³.

Il Comitato d'etica è, quindi, un organo indipendente dallo sperimentatore che è chiamato ad esprimere il suo parere obbligatorio su aspetti rilevanti della sperimentazione e prima che essa abbia inizio. Tale organo assume, quindi, un importante ruolo di "garante" della tutela dei diritti e del benessere dei soggetti partecipanti alla sperimentazione.

⁷³ E che, sempre in base al d. lgs. n. 200 del 2007 svolga i compiti di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, alle norme di buona pratica clinica definite nell'allegato 1 al decreto del Ministro della sanità in data 15 luglio 1997, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 191 del 18 agosto 1997 e al decreto del Ministro della salute in data 12 maggio 2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 194 del 22 agosto 2006.

In particolare, in base al testo vigente dell'art. 3, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, così come modificato dal d. lgs. n. 200/2007 la tutela dei soggetti della sperimentazione clinica è garantita poiché la sperimentazione clinica viene intrapresa esclusivamente a condizione che:

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

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

c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui al Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196;

d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non è in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;

e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;

f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione;

g) il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, un medico di riferimento operante nella struttura ove si svolge la sperimentazione dal quale sia possibile avere ulteriori informazioni.

Il Comitato etico, nell'esprimere il parere sul protocollo di sperimentazione, considera, quindi, tutti gli aspetti della sperimentazione a partire dall'idoneità degli sperimentatori sino ai modi e documenti utilizzati per informare i soggetti e per ottenere il loro consenso.

Infatti, in base agli artt. 6, 7, 8, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, il Comitato etico deve emettere il proprio parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato, tenendo in particolare considerazione:

a) la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio;

b) se la valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili soddisfi quanto previsto dall'art. 3, comma 1, lettera a), se le conclusioni siano giustificate;

c) il protocollo;

d) l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;

e) il dossier per lo sperimentatore;

f) l'adeguatezza della struttura sanitaria;

g) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura da seguire per sottoporre allo stesso il consenso informato, nonché la giustificazione per la ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato per quanto riguarda le restrizioni specifiche stabilite dall'art. 3;

h) le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;

i) le disposizioni in materia di assicurazione relative al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione;

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

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

Nel caso di sperimentazioni monocentriche, il comitato etico esprime il proprio parere motivato, entro sessanta giorni dalla data di ricevimento della domanda presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta, comunicando tale parere al promotore stesso, al Ministero della salute e all'autorità competente.

Inoltre, il comitato etico, durante il periodo di esame della domanda può chiedere di acquisire informazioni integrative a quelle già fornite dal promotore della sperimentazione una sola volta e in questo caso il termine previsto viene sospeso fino all'acquisizione delle informazioni di cui sopra.

Nel caso di sperimentazioni cliniche multicentriche condotte solo in Italia, o in Italia e in altri Paesi, il parere motivato sulla sperimentazione stessa sarà unico ed è espresso dal comitato etico della struttura italiana alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore per l'Italia, entro trenta giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda, presentata dal promotore della sperimentazione nella forma prescritta dalla normativa.

La sperimentazione, pertanto, non può avere inizio, in nessun sito, prima dell'espressione di detto parere che sarà comunicato al promotore della sperimentazione, agli altri comitati etici interessati dalla sperimentazione e al Ministero della salute. È previsto, inoltre, che gli altri comitati etici interessati dalla sperimentazione possono comunicare al comitato etico della struttura italiana eventuali osservazioni, ma il suo parere favorevole espresso può essere solo accettato ovvero rifiutato nel suo complesso. L'accettazione o il rifiuto del parere deve essere adeguatamente motivato e deve essere comunicato dai comitati dei centri collaboratori al promotore della sperimentazione, agli altri comitati dei centri partecipanti e alle Autorità competenti entro un massimo di trenta giorni a decorrere da quello in cui hanno ricevuto detto parere unico.

Giova rilevare che tutti i comitati etici dei centri partecipanti alla sperimentazione hanno competenza nel giudicare tutti gli aspetti del protocollo e, in particolare, è previsto che i comitati etici di tutti i centri in cui è effettuata la sperimentazione possono modificare la formulazione del consenso informato limitatamente ai soggetti in sperimentazione presso il proprio centro, e subordinare all'accettazione di tali modifiche la partecipazione alla sperimentazione.

2.2 Brevi cenni sull'istituzione e l'organizzazione dei Comitati Etici.

In mancanza di normativa, l'istituzione dei Comitati etici è stata spontanea, con la conseguenza che le caratteristiche dei Comitati etici istituiti sono molto differenti tra di loro.

Inoltre, l'assenza di ufficialità dei Comitati può comportare anche la proliferazione di raggruppamenti approssimativi, privi dei dovuti requisiti di autenticità e serietà.

In linea teorica, le modalità costitutive possono essere due: la prima attraverso una normativa che prevede l'istituzione dei diversi Comitati etici nel territorio nazionale; la seconda modalità può essere quella di stabilire delle condizioni minime di costituzione ed affidare il rilascio dell'autorizzazione ad un'autorità pubblica che verifica i requisiti previsti dalla normativa.

È importante però, che sia lasciato un margine di libertà ed autonomia nell'organizzazione dei comitati etici.

Inoltre, per la massima trasparenza finanziaria e a garanzia dell'indipendenza che è il requisito indispensabile di ciascun Comitato etico, occorre che sia regolamentata la provenienza dei fondi che assicurano la sussistenza materiale dei Comitati Etici.

Per quanto riguarda l'organizzazione, è necessaria solo una struttura organizzativa minima e senza imposizione di rigidità.

2.3 Composizione del Comitato Etico.

Secondo la definizione che ne danno le Norme di Buona Pratica Clinica e la normativa interna, il Comitato Etico è una struttura indipendente, costituita da medici e non, il cui compito è di verificare che nella sperimentazione che sarà avviata siano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti al trial, fornendo in questo modo anche una pubblica garanzia.

I Comitati Etici debbono essere costituiti e devono operare in modo tale che l'idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei protocolli, i criteri selezione dei gruppi di soggetti per i trial e l'adeguatezza delle salvaguardie di confidenzialità possano essere obiettivamente e imparzialmente esaminati, indipendentemente dallo sperimentatore, dallo sponsor e dalle autorità coinvolte.

Le regole di costituzione e di composizione dei Comitati etici che sono chiamati ad esprimere il loro parere sulle sperimentazioni cliniche variano da Stato a Stato.

Il denominatore comune di tutti i Comitati di etica è il requisito minimo indispensabile: la pluridisciplinarietà.

Nell'ambito di qualsiasi Comitato etico, costituito per esprimere il proprio parere su una sperimentazione umana, non possono mancare giuristi, filosofi ed esperti di etica e di scienze umane etc...; inoltre, in caso di questioni speciali dovranno essere convocati *ad hoc* anche altri esperti del settore.

Anche la presenza di un infermiere/a viene ritenuta necessaria in quanto il ruolo di tali operatori è determinante nelle somministrazioni dei farmaci e nella rilevazione dei possibili effetti.⁷⁴

⁷⁴ Sul ruolo dell'infermiere nella sperimentazione in diverse fasi dell'attuazione cfr. E. Robert, G. Sinaccio, A.G. Spagnolo, *Bioetica e Nursing, Il ruolo dell'infermiere nella sperimentazione clinica*, in *Medicina e Morale*, 3, 1993, pp. 575-584.

Nei Comitati etici è necessaria, anche la presenza di membri indipendenti e la rappresentanza adeguata di entrambi i sessi.

Inoltre, si ritiene che il numero dei membri non debba essere superiore a dodici, per assicurare un'agevole discussione.

Anche il Comitato Nazionale di Bioetica raccomanda che nei comitati etici dovrebbero essere rappresentati figure come gli educatori, gli operatori dei mass-media, i rappresentanti delle comunità religiose, i rappresentanti dei malati.

Occorre rilevare che la rappresentanza dei malati pone delle problematiche, poiché la condizione di ogni singolo malato è peculiare e personale, quindi, ci si chiede su come possa essere rappresentata da altri ogni condizione particolare.

2.4 La responsabilità del Comitato Etico.

La responsabilità del Comitato etico è legato chiaramente al ruolo che esso è chiamato a svolgere, esprimendo il proprio parere motivato prima dell'inizio delle fasi della sperimentazione clinica.

La valutazione che il Comitato etico deve effettuare, abbraccia tutti gli aspetti rilevanti dello studio clinico.

Come già rappresentato, secondo la normativa vigente e le Norme di buona pratica clinica, prima di qualsiasi sperimentazione clinica, lo sponsor e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del comitato etico competente riguardo tutti gli aspetti sopradescritti.

Per quel che è l'oggetto del presente contributo, il Comitato etico deve esprimersi, in particolare anche sull'adeguatezza del protocollo di studio e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato espresso da parte dei soggetti che intendono partecipare alla sperimentazione.

Il punto chiave della valutazione del Comitato etico è costituito proprio dall'adeguatezza e dalla completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti.

Infatti, si possono rilevare inadeguatezze legate all'eccessiva lunghezza o la complessità del testo, o ancora all'uso di termini specialistici difficilmente comprensibili; ovvero alla mancata informazione per le donne in età fertile del possibile rischio per il feto nel caso in cui si verificasse la gravidanza durante lo studio.

Le informazioni da fornire ai soggetti per ottenere il consenso devono riguardare tanti aspetti quali: innanzitutto, gli obiettivi e lo scopo della sperimentazione; i benefici attesi per il soggetto e/o per altri; le condizioni in cui sarà realizzata e le modalità del controllo (farmaci di riferimento/placebo); i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione; le alternative al trattamento sperimentale proposto indicando il trattamento standard; il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.⁷⁵

⁷⁵ A. G. Spagnolo, *La protezione dei soggetti di sperimentazione*, in Sgreccia, op. cit., p. 125.

2.5 Ruolo e responsabilità dello sperimentatore.

Qualche cenno merita anche la figura dello sperimentatore e la sua responsabilità nell'ambito della sperimentazione clinica.

In base alle norme di buona pratica clinica, nel corso dello studio clinico, lo sperimentatore è la persona responsabile dell'attuazione pratica del trial e, conseguentemente, è il soggetto che si assume la responsabilità dell'integrità, della salute e del benessere dei soggetti partecipanti alla sperimentazione. Pertanto, deve essere un soggetto adeguatamente qualificato e legalmente autorizzato a svolgere la professione di medico/odontoiatra ma, non solo.

Lo sperimentatore deve essere una persona con istruzione ed esperienza in ricerca, in particolare nell'area clinica oggetto dello studio e che abbia familiarità con i presupposti e le esigenze dello studio; nonché una persona di riconosciuti valori etici⁷⁶ ed integrità professionale.

Tuttavia, lo status legale delle persone che possono essere nominati sperimentatori differisce da Stato a Stato.

Lo sperimentatore partecipa alla valutazione di un farmaco e, quindi, assume una diretta responsabilità relativamente alla tutela della salute dei soggetti che partecipano allo studio e ai valori assoluti della persona umana.

⁷⁶ E. Sgreccia in *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65 richiama il paradigma ideale del ricercatore di Marton, il quale elenca alcune qualità proprie del ricercatore o dei ricercatori per garantire più che altro la validità della loro ricerca ovvero: il Comunismo (mettere insieme i risultati), l'universalismo (nel valutare i risultati raggiunti), il Disinteresse (per quanto riguarda le motivazioni non cognitive), l'*Organized Scepticism* (scetticismo organizzato come metodo). L'Autore evidenzia che tali qualità vengono riassunte nell'anagramma CUDOS. che per alcuni doveva comprendere anche l'originalità - con la sostituzione di *organized scepticism* con *originality* - ed altri aggiunsero ancora, l'umiltà e il riconoscimento (dei meriti altrui) arrivando all'acronimo arricchito CUDOSUR.

Considerato il ruolo peculiare che occupa nell'ambito della sperimentazione con l'uomo, la responsabilità cui può essere chiamato a rispondere lo sperimentatore è polimorfa⁷⁷, con aspetti civilistici, penalistici, disciplinari e bioetici.

Infatti – sempre considerando il ruolo che è chiamato a svolgere nella sperimentazione clinica – allo sperimentatore è richiesto una particolare competenza professionale quanto ad esperienza in ricerca clinica farmacologica, superiore alla normale perizia e alle capacità medie.

Conseguentemente, la condotta dello sperimentatore è valutata con criteri meno indulgenti e più restrittivi che non consentono alcuna tolleranza.

Per quanto riguarda, invece, la prudenza e la diligenza richiesta, la responsabilità professionale dello sperimentatore non presenta in pratica aspetti particolari.

Altra tipologia di responsabilità dello sperimentatore attiene all'obbligo del segreto a suo carico. Alla violazione della riservatezza consegue, infatti, la responsabilità civilistica e disciplinare dello sperimentatore, oltre alle sanzioni penali nel caso di fatti costituenti reato di cui all'art. 622 c.p.⁷⁸.

⁷⁷ D. Ranalletta, *La responsabilità dello sperimentatore*, in (a cura di) Sgreccia ..., pp. 171 ss.

⁷⁸ L'Art. 622. Rivelazione di segreto professionale sancisce che: *Chiunque, avendo notizia, per ragione del proprio stato o ufficio, o della propria professione o arte, di un segreto, lo rivela, senza giusta causa, ovvero lo impiega a proprio o altrui profitto, è punito, se dal fatto può derivare nocumento, con la reclusione fino a un anno o con la multa da euro 30 a euro 516. La pena è aggravata se il fatto è commesso da amministratori, direttori generali, dirigenti preposti alla redazione dei documenti contabili societari, sindaci o liquidatori o se è commesso da chi svolge la revisione contabile della società. Il delitto è punibile a querela della persona offesa.*

Giova rilevare che, lo sperimentatore è chiamato ad assicurare la confidenzialità delle informazioni riguardanti i soggetti partecipante alla sperimentazione, con un impegno maggiore di quello che ogni professionista è chiamato a svolgere per dovere deontologico e se ritiene di dover rivelare ad altri soggetti, dati segreti riguardanti la persona del soggetto partecipante nello studio clinico deve acquisire dall'interessato il consenso.

Un aspetto rilevante, ai fini della responsabilità dello sperimentatore, riguarda appunto il consenso che non deve essere effetto di minaccia, suggestione o inganno.

Lo sperimentatore deve porre attenzione alle modalità di presentazione della sperimentazione clinica che deve concretizzarsi in un invito che però non deve esercitare attrazione per suggestione.

Non è raro, infatti, che nella presentazione vengano esaltati, seppur in buona fede, le qualità della ricerca clinica che ancora sono da verificare e che possono costituire motivo di attrazione, particolarmente nei casi in cui la partecipazione si può considerare come un'occasione da non perdere (ad esempio come occasione di avere le terapie risolutive del male che lo affligge).

Inoltre, lo sperimentatore ha l'obbligo di registrare accuratamente i dettagli di tutti gli eventi avversi che si verificano durante la sperimentazione clinica e di segnalarle, anche al Comitato Etico.

I ricercatori devono essere perfettamente coscienti di ciò che ad essi si richiede e delle loro responsabilità.

É noto, infatti, che le sperimentazioni vanno effettuate con serietà e con la massima accuratezza ed attenzione.

2.6 Implicazioni etiche della sperimentazione clinica.

Rilevanti problemi etici sorgono nei casi di sperimentazione clinica con disegno di non-inferiorità concernenti farmaci che, rispetto a quelli analoghi già presenti in commercio, non presentano un "valore aggiunto" in termini di efficacia o di tossicità.

Le implicazioni bioetiche riguardano questi studi che rispondono solo alle esigenze dell'industria farmaceutica, poiché nelle sperimentazioni con disegno di non-inferiorità si assicurerebbe una collocazione commerciale senza tenere conto del valore del farmaco in questione rispetto a quelli già disponibili.

I soggetti partecipanti alla sperimentazione devono avere sufficienti ed adeguati informazioni sui farmaci, oggetto degli studi.

A tal proposito, il Comitato Etico Nazionale⁷⁹ ha affermato che «*non è etico coinvolgere pazienti in studi di "non-inferiorità" dal momento che non offrono alcun tipo di vantaggio ai pazienti stessi*» raccomandando che vi sia maggiore trasparenza nella presentazione di tali studi e che i Comitati etici debbono esaminarli con maggiore attenzione per proteggere i soggetti coinvolti.

Nel parere espresso, infatti, il CNB – esaminando criticamente le ragioni scientifiche addotte a supporto di tali studi – sottolinea l'inadeguatezza della giustificazione sia sul piano scientifico che etico delle sperimentazioni di "non-inferiorità".

Il CNB rileva, inoltre, un potenziale "conflitto di lealtà" per lo sperimentatore che ha l'obbligo di assicurare al paziente una terapia idonea che non è garantita dai farmaci oggetto di studio.

⁷⁹ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, in *Medicina e Morale*, 2009/5, p. 982 ss.

Si evidenzia ulteriormente che nelle sperimentazioni in oggetto manca la trasparenza per quanto concerne il consenso informato, poiché emerge la tendenza di non fornire soggetti reclutati o pazienti sufficienti informazioni relativamente allo studio sperimentale che si intende sviluppare, seppur l'interesse degli stessi deve prevalere sugli altri interessi commerciali ed economici dello sponsor.

Conseguentemente devono essere approvati solo le sperimentazioni di "superiorità" che possano portare potenziali vantaggi per chi in futuro utilizzerà il farmaco sperimentato.

Com'è noto, la sperimentazione clinica dei farmaci è successiva ad adeguati studi *in vitro* ed *in vivo* in varie specie animali cui è emersa la potenziale efficacia terapeutica, come anche l'eventuale rischio di tossicità.

Sussistono tre fasi prima della commercializzazione, cui segue la fase 4 di monitoraggio degli effetti tossici.

In particolare, nella prima fase, c.d. della tollerabilità si determina la dose massima somministrabile per un determinato periodo; nella fase 2 si verifica l'efficacia preliminare, mentre nella terza si stabilisce il rapporto beneficio-rischio del nuovo farmaco, rappresentando, quindi, una fase fondamentale per il ruolo del nuovo farmaco nella terapia.

La fase 3, importante per l'approvazione dei nuovi farmaci consiste in due studi clinici controllati e randomizzati (RCT) che devono avere, in ogni caso, come obiettivo il beneficio per il paziente.

Sono tre i disegni che si possono utilizzare nella realizzazione di un RCT ovvero: un disegno di superiorità; di equivalenza o di non inferiorità.

Quest'ultima metodologia, definita quale *una sorta di similarità entro certi limiti predefiniti*⁸⁰ pone delle problematiche in relazione al *livello di inferiorità considerato tollerabile per il nuovo farmaco*.

⁸⁰ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, in *Medicina e Morale*, 2009/5, p. 984.

Il nuovo farmaco sperimentale di cui si verifichi la non-inferiorità può essere meno efficace o meno sicuro, ma non tanto da essere riconosciuto come tale.

Tra le ragioni addotte a supporto degli studi di non-inferiorità risulta quella di coinvolgere pazienti che non rispondono ai trattamenti standard, ma il CNB, nell'analizzare tale approccio evidenzia che se il loro target è i *non-responder* ai trattamenti disponibili, quindi la sperimentazione deve riguardare solo i soggetti resistenti ad un determinato farmaco, anziché eseguire uno studio di non-inferiorità e deve verificare la superiorità del farmaco sperimentato rispetto ai farmaci poco efficaci in questo sottogruppo di pazienti.

Dimostrare la non-inferiorità di un nuovo farmaco, rispetto alla superiorità, appare semplice, meno rischioso e meno dispendioso, ma su questi protocolli di equivalenza o non inferiorità insorgono problematiche sulla qualità scientifica ed anche criticità etiche.

Infatti, come afferma CNB «una ricerca carente sotto l'aspetto della qualità scientifica è, per ciò stesso, inaccettabile dal punto di vista etico»⁸¹.

Dall'altro canto, la validità scientifica non si deve confondere con la portata, così non si può affermare che si devono sviluppare solo le ricerche che si propongono obiettivi scientifici di grande portata od universali.

Tuttavia, sussiste il rischio che successivamente il farmaco considerato "non-inferiore" sia utilizzato come standard per altri studi di non-inferiorità.

Gli studi di non-inferiorità, pertanto, non garantiscono ai pazienti che la sperimentazione non sia peggiore del trattamento standard già esistente.

⁸¹ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, in *Medicina e Morale*, 2009/5, p. 988 che rinvia sul punto ad un altro parere sulla *Sperimentazione dei farmaci* del 1992 dove si affermava molto recisamente che ricerche che perseguono "obiettivi marginali o futili" vanno respinte.

Tali studi risultano, quindi, non giustificati eticamente, non offrendo alcun miglioramento né ai pazienti che partecipano a queste sperimentazioni, né ai pazienti futuri.

Ma se gli interessi dei pazienti soccombono nel confronto con quelli commerciali, ci si domanda se il consenso informato non sia correttamente acquisito.

Nel modulo del consenso informato, sicuramente, vi è poca trasparenza e raramente si spiega la definizione della non-inferiorità, per la consapevolezza che la maggior parte dei pazienti, probabilmente non accetterebbe di partecipare ad uno studio riguardante un trattamento che nella migliore ipotesi non è peggiore al trattamento già disponibile e che addirittura potrebbe essere peggiore e meno efficace.

Anche qui è il caso di ribadire ciò che è stato evidenziato in merito al ruolo dei Comitati Etici⁸² per la protezione dei pazienti nell'ambito dell'approvazione dei protocolli e dei relativi moduli del consenso, poiché i pazienti, sicuramente confidano dell'azione dello stesso che non dovrebbero approvare studi di non-inferiorità almeno che non intendono dimostrare vantaggi rilevanti per i pazienti.

L'acquisizione del consenso informato non è sufficiente per l'eticità del protocollo della sperimentazione e soprattutto tali studi devono essere improntati da maggiore trasparenza.

⁸² Infatti il DM 18 marzo 1998 (modificato dal DM 12 maggio 2006) recante le Linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici prevedeva al punto 3.7.6: «*Poiché il consenso informato rappresenta una forma imperfetta di tutela del soggetto, l'ottenimento del consenso informato non è una garanzia sufficiente di eticità e non esime il Comitato dalla necessità di una valutazione della sperimentazione*».

Agli studi che intendono verificare se un farmaco è non peggiore rispetto ai trattamenti standard esistenti, senza apportare un valore aggiunto non dovrebbe essere consentita la randomizzazione poiché non è etico affidare al caso la possibilità che un paziente riceva un trattamento che nella migliore delle ipotesi è uguale a quello che avrebbe ricevuto, ma che potrebbe avere anche vantaggi inferiori ai trattamenti correnti, seppur con rischi relativi.

Aspetti particolari presentano anche gli studi sperimentali che coinvolgono pazienti oncologici i quali, stante la loro condizione di grave compromissione, si affidano alla "cura" altrui poiché hanno scarsa aspettativa di vita residua e coscienza della mancanza di terapie possibili.

I pazienti oncologici possono essere più collaborativi, ma lo studio clinico può essere invalidato dalla distanza tra gli obiettivi della ricerca clinica e i bisogni del paziente, presentando seri problemi in sede di valutazione etica.⁸³

Tuttavia anche tali studi non possono prescindere dal rispetto dei principi della sperimentazione clinica, dettati in particolar modo dalla *Good Clinical Practice* (GCP) – buona pratica medica che garantisce la tutela dei diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti partecipanti allo studio clinico.

Se i soggetti partecipanti sono malati in condizioni di particolare gravità, la sperimentazione clinica ha la necessità di valutare prima, e condurre poi, il protocollo con particolare rispetto per la dignità della persona malata, evitando rischi e disagi inutili, con la consapevolezza di un potenziale conflitto tra gli obiettivi della cura del paziente e quelli della ricerca clinica.

⁸³ A. A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica: misurazione di efficacia e sicurezza per il cancro avanzato*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1163 ss.

In particolare, nell'ambito della ricerca sul cancro avanzato si possono condurre due tipologie di ricerche: quelle relative a trattamenti antitumorali, mirati alla remissione e quelle che possono solamente migliorare gli aspetti della sintomatologia senza modificare il corso della malattia, di tipo palliativo; ed entrambe pongono problematiche serie concernenti l'equivalenza potenziale fra trattamenti sia dal punto di vista dell'uguale probabilità di beneficio che della stessa probabilità del rapporto rischio-beneficio.

A differenza delle altre sperimentazioni cui la prima fase riguardante le valutazioni di tossicità del nuovo trattamento coinvolge volontari sani, nel caso dei trattamenti oncologici gli studi di fase I vengono condotti direttamente sui pazienti e, quasi sempre, sui pazienti con cancro avanzato; così come la fase II.

Tale profilo pone, quindi, l'esigenza che, soprattutto, le sperimentazioni sui pazienti oncologici siano svolte con la massima prudenza e solo se supportate da una seria documentazione pre-clinica.

Negli studi clinici che coinvolgono pazienti oncologici assumono rilevanza anche gli aspetti di "qualità della vita", ma solo a supporto di informazioni primarie riguardanti l'evoluzione della sintomatologia come percepita dal paziente stesso.

L'utilizzo di scale di qualità di vita deve comunque confrontarsi con le vere misure di efficacia diretta, quale il prolungamento della sopravvivenza ed indiretta, quale la riduzione della tossicità.

Inoltre, giova evidenziare che nelle sperimentazioni riguardanti farmaci antitumorali la valutazione degli effetti tossici o indesiderati e il trattamento applicato è clinica e farmacologica e, quindi, richiede una valutazione multidisciplinare, considerando, inoltre, che beneficiari dei risultati dello studio saranno i futuri pazienti.

I soggetti partecipanti alle sperimentazioni di fase I e II sono esposti a rischi, pertanto, tali studi non sono ammissibili in oncologia pediatrica.

Le sperimentazioni dei trattamenti palliativi, per essere eticamente ammissibili, devono implicare almeno un potenziale e diretto beneficio per il paziente partecipante.

2.7 Aspetti etici degli studi clinici randomizzati.

Com'è noto la sperimentazione clinica controllata (RCT: *randomized clinical trial*) è attualmente la metodologia più accreditata per stabilire gli interventi terapeutici costituiti da farmaci, dispositivi medici, operazioni chirurgiche ecc.⁸⁴

Le problematiche etiche degli studi clinici randomizzati emergono soprattutto dall'uso del placebo.

La Dichiarazione di Helsinki, a tal proposito, stabilisce che il placebo non può essere utilizzato nel caso in cui già esiste un farmaco disponibile (a sua volta validato con placebo) per una determinata indicazione. Conseguentemente, i confronti dovrebbero svolgersi fra un farmaco nuovo ed uno di riferimento.

Dall'altro canto, a livello europeo⁸⁵ non è richiesto alcun confronto e un nuovo farmaco non deve dimostrare alcun "valore aggiunto", ma deve essere valutato sulla base delle tre caratteristiche: qualità, efficacia e sicurezza.

È stato evidenziato che se la procedura di randomizzazione è difficile da spiegare al paziente rimane difficile da spiegare anche allo sperimentatore.⁸⁶ L'attribuzione causale può costituire una garanzia all'errore sistematico, ma per lo sperimentatore inconsciamente possono esistere eventuali pregiudizi.

⁸⁴ Come ribadito anche dal Comitato Nazionale per la Bioetica nel parere *sulla sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, testo pubblicato in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 815 ss.

⁸⁵ European Parliament and the Council European Union. *Regulation (EC) N. 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal product for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.*

⁸⁶ A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1172.

Pertanto, occorre che la procedura sia spiegata in maniera comprensibile al paziente che non deve trovarsi a rinunciare al diritto di essere "curato" nel miglior modo possibile ovvero di accettare rischi o rilevanti disagi altrimenti evitabili.

Questo principio valevole per tutte le sperimentazioni assume particolare rilevanza negli studi clinici coinvolgenti soggetti in condizioni gravi come ad esempio quelli con cancro avanzato.

CAPITOLO TERZO
IL CONSENSO INFORMATO
NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

3.1 Il diritto alla salute e il principio del consenso ai trattamenti medico-chirurgici. - 3.2 Il consenso nella sperimentazione clinica. - 3.3 Il consenso informato quale protezione dei soggetti di sperimentazione. - 3.4 Informazioni da fornire ai soggetti per il consenso. - 3.5 Il consenso di chi non può consentire. - 3.6 Cenni sul protocollo di sperimentazione e la salvaguardia del paziente. - 3.7 Il consenso informato nelle norme di buona pratica clinica. - 3.8 L'informazione e le modalità per raccogliere il consenso informato. - 3.9 La protezione dei soggetti che non possono consentire. - 3.10 Consenso ed informazione nella sperimentazione oncologica. - 3.11 L'approccio al paziente geriatrico. - 3.12 Sperimentazione clinica in pediatria. - 3.13 Sperimentazione clinica e Magistero cattolico. - 3.14 L'uso di farmaci *off - label*.

3.1 Il diritto alla salute e il principio del consenso
ai trattamenti medico-chirurgici.

Il principio della libera determinazione del paziente rappresenta ormai un valore essenziale per quanto concerne l'esercizio di ogni atto medico.

In generale, nell'esercizio della professione medica è assolutamente da tutelare il diritto all'autodeterminazione del paziente e, conseguentemente, prima di ogni trattamento medico-chirurgico, il sanitario deve acquisire un valido consenso.

Seppur non espressamente previsto, il consenso trova fondamento giuridico nella Carta Costituzionale, negli articoli 2, 13 e 32⁸⁷ ove viene

⁸⁷ M. Santoni, E. Marinelli, R. La Russa, P. Arbarello, *Il consenso informato e la valutazione della capacità a prestare il consenso nel paziente anziano con declino cognitivo o demenza*, in *Zacchia*, 2013, fasc. 1, pp. 1 e ss.

affermato il diritto alla libertà personale, la salvaguardia della salute e dell'integrità fisica della persona.

Come chiarito dalla Suprema Corte negli anni, il dovere di informazione è funzionale al consapevole esercizio, da parte del paziente, del diritto – che la stessa Carta costituzionale a lui solo attribuisce (articoli 13 e 32, comma 2 Cost.) – alla scelta di sottoporsi o meno all'intervento terapeutico.⁸⁸

Secondo l'orientamento giurisprudenziale prevalente, il consenso si pone, quindi, come condizione di liceità dell'intervento terapeutico⁸⁹,

⁸⁸ Corte di Cassazione, 6 ottobre 1997, n. 9705.

⁸⁹ La Giurisprudenza sul punto è comunque divisa. La Corte di Cassazione, 11 luglio 2001, Firenzani afferma che l'attività medica richiede per la sua validità e concreta liceità - al di fuori di taluni casi eccezionali - la manifestazione del consenso del paziente, che non si identifica con quello di cui all'art. 50 c.p., ma costituisce un presupposto di liceità del trattamento medico-giuridico. Il consenso afferisce alla libertà morale del soggetto e alla sua autodeterminazione, nonché alla sua libertà fisica intesa come diritto al rispetto della propria integrità corporale, le quali sono tutti profili della libertà personale proclamata inviolabile dall'art. 13 Cost. La mancanza del consenso (opportunitamente «informato») del malato o la sua invalidità per altre ragioni determina l'arbitrarietà del trattamento medico-chirurgico la sua rilevanza penale, in quanto compiuto in violazione della sfera personale del soggetto e del suo diritto di decidere se permettere interventi estranei sul proprio corpo.

E ancora nella sentenza n. 11640 del 2006, la Cass. Sez., VI, in tema di lesioni colpose, stabilisce che il consenso del paziente ad un trattamento medico - che non si identifica con quello di cui all'art. 50 c.p., ma che costituisce un presupposto per la validità e liceità dell'attività medica - perde di efficacia, ancorché consapevolmente prestato in ordine alle conseguenze lesive all'integrità personale, se queste si risolvano in una menomazione permanente che incide negativamente sul valore sociale della persona umana.

Anche nella successiva sentenza conforme si afferma che il consenso espresso da parte del paziente a seguito di una informazione completa sugli effetti e le possibili controindicazioni di un intervento chirurgico, è vero e proprio presupposto di liceità dell'attività del medico che somministra il trattamento, al quale non è attribuibile un generale diritto di curare a prescindere dalla volontà dell'ammalato. (Cass., sez. IV, 16 gennaio 2008 - 14 marzo 2008, n. 11355)

Mentre in senso diverso giurisprudenza meno recente affermava che soltanto il libero consenso del paziente, quale manifestazione di volontà di disporre del proprio corpo, può escludere in concreto, in assenza di altre cause di giustificazione codificate, l'antigiuridicità della lesione procurata mediante trattamento medico chirurgico. Sussiste pertanto il delitto di omicidio preterintenzionale ove, in seguito all'intervento chirurgico illecito e in conseguenza delle lesioni personali da esso derivate, si verifichi la morte del paziente. (Cass., sez. V, 21 aprile 1992 - 13 maggio 1992, n. 5639)

Sul contrasto giurisprudenziale sono intervenute le Sezioni Unite della Suprema Corte (con la sentenza del 18 dicembre 2008 - 21 gennaio 2009, nr. 2437, Giulini), affermando che non integra il reato di lesione personale, né quello di violenza privata la condotta del medico che sottoponga il paziente ad un trattamento chirurgico diverso da quello in relazione al quale era stato prestato il consenso informato, nel caso in cui l'intervento, eseguito nel rispetto dei protocolli e delle *legis artis*, si sia concluso con esito fausto, essendo da esso derivato un apprezzabile miglioramento delle condizioni di salute del paziente, in riferimento anche alle eventuali alternative ipotizzabili e senza che vi fossero indicazioni contrarie da parte dello stesso.

mentre la necessaria e preliminare informazione adeguata fornita da parte del medico è condizione di validità del consenso medesimo.

Nei casi di intervento chirurgico o di altra terapia specialistica invasiva, il consenso ha un oggetto più ampio, estendendosi non solo ai rischi oggettivi e tecnici, ma anche alla concreta situazione ospedaliera, in modo che il paziente possa decidere sia se sottoporsi all'intervento sia se farlo in una determinata struttura oppure in un'altro ente.

È indispensabile, dunque, che il consenziente venga edotto precedentemente dei pericoli insiti nell'atto operatorio con la prospettazione anche dei possibili esiti incidenti sulla vita di relazione, che andranno valutati per poter manifestare consapevolmente il proprio assenso all'atto medico.⁹⁰

L'omessa o la carente informazione, da parte del sanitario, configura una grave negligenza e costituisce di per sé una responsabilità del professionista anche se la prestazione sanitaria è stata eseguita in concreto senza errori (si veda ad esempio Cass., 8 luglio 1994, n. 6464; conforme Cass., 24 settembre 1997, n. 9374 ove si afferma che «... *se dall'esecuzione ancorché prudente, diligente e tecnicamente corretta, di un intervento chirurgico o di un accertamento diagnostico invasivo, deriva un danno o addirittura la morte del paziente non informato dai medici, dei rischi gravi per la vita o l'incolumità fisica cui poteva andare incontro, al fine di prestare il necessario consenso a procedervi, ...*») sussiste responsabilità professionale giacché la mancata richiesta del consenso costituisce di per sé fonte autonoma di responsabilità).

Anche recentemente, nella sentenza del 11 dicembre 2013, n. 27751 della III sez. civ. della Suprema Corte, si ribadisce che la prestazione corretta non giustifica le carenze del consenso informato, in quanto il medico ha il dovere e l'obbligo di informare il paziente che sta per essere

⁹⁰ Corte di Cassazione, 26 marzo 1981, n. 1773.

operato, soprattutto in casi in cui l'intervento è di elezione (cioè non urgente), anche dei rischi legati a "eventi straordinari" che cioè si verificano raramente. In particolare, l'obbligo di informazione circa le conseguenze di un trattamento da parte del medico sussiste sempre, anche nei casi in cui sia stato eseguito correttamente.

Da ultimo, la Suprema Corte del 20 gennaio 2014, n. 2347 ha ribadito che il mancato consenso determina di per sé l'arbitrarietà del trattamento e la sua rilevanza penale indipendentemente da una condotta dannosa da parte del medico nei riguardi del paziente, argomentando così: dato che il "consenso" del paziente costituisce un presupposto di liceità del trattamento e che il "consenso", per legittimare il trattamento terapeutico, deve essere "informato", cioè espresso a seguito di una informazione completa, da parte del medico, dei possibili effetti negativi della terapia o dell'intervento chirurgico, con le possibili controindicazioni e l'indicazione della gravità degli effetti del trattamento, il consenso informato ha come contenuto concreto la facoltà della libera scelta del paziente al trattamento diagnostico terapeutico nel rispetto del diritto del singolo alla salute, tutelato dall'art. 32 Cost.: il criterio di disciplina della relazione medico-malato è quello della libera disponibilità del bene salute da parte del paziente in possesso delle capacità intellettive e volitive secondo una totale autonomia di scelte che può comportare il sacrificio del bene stesso della vita e che deve essere sempre rispettata dal sanitario.

Ne deriva che la mancanza del consenso o un consenso viziato di nullità determina di per sé l'arbitrarietà del trattamento e la sua rilevanza penale indipendentemente da una condotta dannosa da parte del medico nei confronti del paziente.

Cosicché il giudizio sulla sussistenza della colpa non presenta differenze di sorta a seconda che vi sia stato o no il consenso informato del paziente.

Infatti, non è possibile fondare la colpa sulla mancanza del consenso perché l'obbligo di acquisire il consenso informato non integra una regola cautelare la cui inosservanza influisce sulla colpevolezza, essendo l'acquisizione del consenso preordinata a evitare non già fatti dannosi prevedibili (ed evitabili), bensì a tutelare il diritto alla salute e, soprattutto, il diritto alla scelta consapevole in relazione agli eventuali danni che possano derivare dalla scelta terapeutica in attuazione del richiamato art. 32 Cost., comma 2.

Conclude la Suprema Corte ribadendo che il consenso informato non integra una scriminante dell'attività medico poiché, espresso da parte del paziente a seguito di una informazione completa sugli effetti e le possibili controindicazioni di un intervento chirurgico, rappresenta solo un vero e proprio presupposto di liceità dell'attività del medico che somministra il trattamento, al quale non è attribuibile un generale diritto di cura a prescindere dalla volontà dell'ammalato.

Ancora, in ambito penale, ad esempio cfr. Cass. pen., sez. IV, 11 luglio 2001, n. 1572 si è anche affermato il principio della violazione del consenso del paziente in chiave colposa, nel senso di considerare configurabile la responsabilità penale a titolo di colpa per lesioni personali, a carico del sanitario – esecutore di intervento chirurgico sull'erroneo convincimento, ascrivibile a sua negligenza o imprudenza, – dell'esistenza di una preventiva espressione di un regolare consenso del paziente.

La necessità di un consenso informato discende direttamente dal contratto di prestazione medica e non va in alcun modo confuso con il diritto ad una prestazione medica esatta (che trova oggi anche un esplicito riscontro nella legislazione comunitaria derivata; in particolare, l'art. 1 della legge 30 luglio 1998 n. 281, in materia di diritti dei consumatori e degli utenti, qualifica quali diritti fondamentali non solo il diritto alla salute in generale, ma anche quello alla trasparenza nei rapporti con il professionista)⁹¹.

In base al codice deontologico per l'esercizio della professione medica⁹², il consenso deve essere raccolto esclusivamente dal medico con dichiarazione scritta nella quale si fa riferimento al trattamento proposto.

Nella sentenza del 20 agosto 2013, n. 19220, la Suprema Corte ribadisce che non basta un modulo, sottoscritto dal paziente, per provare l'acquisizione del consenso informato.

La Corte precisa che in un rapporto personale col paziente in procinto di provvedimenti diagnostici-terapeutici, il paziente ha diritto a ricevere le informazioni sui vantaggi e rischi o alternative del provvedimento proposto con linguaggio che deve tener conto del grado culturale della persona assistita (linguaggio chiaro che tenga conto del particolare stato soggettivo e del grado di conoscenze specifiche).

Nel caso specifico «la responsabilità del sanitario per violazione dell'obbligo del consenso informato discende:

⁹¹ M. De Luca, A. Galione, S. Maccioni, *op. cit.*

⁹² L'art. 35 del Codice di deontologia medica del 2014, dopo aver specificato che «l'acquisizione del consenso o del dissenso è un atto di specifica ed esclusiva competenza del medico, non delegabile» e che «Il medico non intraprende né prosegue in procedure diagnostiche e/o interventi terapeutici senza la preliminare acquisizione del consenso informato o in presenza di dissenso informato», stabilisce che «il medico acquisisce, in forma scritta e scritta o con altre modalità di pari efficacia documentale, il consenso o il dissenso del paziente, nei casi previsti dall'ordinamento e dal Codice e in quelli prevedibilmente gravati da elevato rischio di mortalità o da esiti che incidano in modo rilevante sull'integrità psico-fisica.»

a) dalla condotta omissiva tenuta in relazione all'adempimento dell'obbligo di informazione in ordine alle prevedibili conseguenze del trattamento cui il paziente sia sottoposto;

b) dal verificarsi, in conseguenza dell'esecuzione del trattamento stesso, e, quindi, in forza di un nesso di causalità con essa, di un aggravamento delle condizioni di salute del paziente.

Non assume, invece, alcuna influenza, ai fini della sussistenza dell'illecito per violazione del consenso informato, la circostanza che il trattamento sia stato eseguito correttamente o meno.

Sotto tale profilo, infatti, ciò che rileva è che il paziente, a causa del deficit di informazione (gli fu fatto sottoscrivere da una segretaria, nella penombra di una sala d'aspetto, un foglio prestampato senza che nulla gli fosse stato comunicato in relazione alla possibilità di un esito negativo dell'intervento, con conseguente limitazione della vista) non sia stato messo in condizione di assentire al trattamento sanitario con una volontà consapevole delle sue implicazioni, consumandosi, nei suoi confronti, una lesione di quella dignità che connota l'esistenza nei momenti cruciali della sofferenza, fisica e psichica (v. Cass. 28 luglio 2011, n. 16543 e Cass. 27 novembre 2012, n. 20984).

La documentazione relativa all'avvenuta informazione, deve essere conservata nella cartella clinica, se vi è un ricovero, e negli altri casi nella cartella ambulatoriale.

Tuttavia, secondo una parte della giurisprudenza (non prevalente), non è necessario che il consenso informato sia reso in forma scritta, ma è altrettanto indubbio che, in mancanza di una dichiarazione sottoscritta, l'onere di fornire la prova dell'avvenuta prestazione del consenso non possa che incombere sul professionista, attesa la natura contrattuale del rapporto che lega quest'ultimo al paziente (sul punto è ormai pacifico l'orientamento, anche dottrinale, che configura in tali casi un vero e proprio concorso di responsabilità contrattuale ed extracontrattuale in capo al medico)".⁹³

Giova ribadire che il consenso deve essere manifestato in modo chiaro ed esplicito⁹⁴ e, pertanto, documentato, prima di ogni trattamento sanitario e può essere anche revocato, durante il trattamento stesso.

Prima dell'inizio del trattamento sanitario, quindi, il consenso informato deve essere espresso al sanitario, dal paziente ovvero dalla persona che ha la disponibilità del bene giuridicamente protetto, in quanto soggetto capace giuridicamente a prestarlo.

Il consenso, inoltre, deve essere liberamente formato, cioè non si deve incorrere nel cosiddetto "errore motivo" ovvero la volontà del paziente non si deve basare sulla falsa rappresentazione della realtà e il sanitario non deve sviare il reale volere del paziente.

Nel caso del minore, il relativo consenso dovrà essere espresso dal genitore esercente la potestà genitoriale, mentre per il malato di mente, il quale non è in grado di decidere ciò che è meglio per la sua salute, risponderà il tutore, salva la possibilità di far riferimento all'autorità giudiziaria per dirimere eventuali conflitti.

⁹³ Sentenza del Tribunale di Isernia n. 180 del 2006, S. Vagnoni, pubblicato su: www.studiocataldi.it il 01/03/2007.

⁹⁴ In Cassazione civ., sez. III, del 31 luglio 2013, n. 18334 si ribadisce che il consenso informato non può essere generico e il paziente deve conoscere i rischi di un eventuale intervento chirurgico. Il medico ha l'obbligo di fornire tutte le informazioni possibili al paziente in ordine alle cure mediche o all'intervento chirurgico da effettuare, tanto è vero che sottopone al paziente,

Di estremo interesse è la tendenza, ormai generalizzata a livello internazionale, di coinvolgere nel processo decisionale anche tali soggetti⁹⁵ sul presupposto dell'affermazione del rispetto della dignità della persona che, in base ovviamente alle proprie capacità, deve comunque conoscere e partecipare alle decisioni terapeutiche anche se in modo non determinante.

A tal proposito, la Convenzione di Oviedo⁹⁶ dopo aver dettato dei principi generali in materia⁹⁷ opera un rimando generale alle legislazioni nazionali, e nel nostro Paese tale principio trova ampio riconoscimento sia a livello di normativa deontologica sia a livello di elaborazione giurisprudenziale.

Il sanitario, dopo aver fornito al paziente un'informazione chiara e completa, deve far sì che la conseguente manifestazione della volontà sia documentata in modo specifico per mezzo di moduli chiari e comprensibili firmati dal paziente o da chi ne ha la tutela.

Requisito etico, deontologico e giuridico è che il documento ove si manifesta la volontà non venga considerato una semplice manifestazione burocratica e di conseguenza un semplice mezzo utilizzato dal medico per allontanare la propria responsabilità, ma sia la conclusione di un iter costituito da: adeguata informativa da parte del sanitario, dialogo e manifestazione di volontà del paziente, nell'ambito di un'alleanza terapeutica.

⁹⁵ L'ultimo comma dell'art. 35 del Cod. deont. med. prevede precisamente che: «*Il medico tiene in adeguata considerazione le opinioni espresse dal minore in tutti i processi decisionali che lo riguardano.*»

⁹⁶ La Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina) approvato dal Consiglio d'Europa il 4 aprile del 1997 e ratificata dall'Italia con la legge del 28 marzo 2001, n. 145

⁹⁷ L'intero Capitolo II è dedicato al Consenso. In particolare, per la protezione delle persone che non hanno la capacità di dare consenso, l'art. 6, comma 2 precisa che «*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.*»

Pur essendo regola generale, la libertà di forma del consenso⁹⁸, sarebbe opportuno che il consenso venisse comunque espresso in forma scritta e venisse inserito nella cartella clinica del paziente (come prevede peraltro il codice deontologico medico).

A tal proposito, occorre realizzare dei formulari che siano, però particolarmente elastici, tali da poterli adattare alle varie patologie e alle varie tipologie di malati.

Il principio del consenso informato nasce dal fatto che nel corso di una terapia, possono insorgere complicità e/o effetti collaterali negativi (e, quindi, indesiderati), i quali richiedono una valutazione comparativa dei vantaggi e degli svantaggi.

Pur trattandosi di una scelta solo del paziente, purché questa valutazione comparativa sia compiuta in maniera corrispondente agli interessi dello stesso, è necessario e prodromico che il medico abbia illustrato adeguatamente tutti i vantaggi e gli svantaggi concernenti il trattamento sanitario.

Il consenso informato, correttamente formatosi persegue, infatti, il fine di legittimare l'intervento clinico, che, altrimenti, sarebbe illecito, in quanto lesivo del diritto soggettivo del paziente alla sua integrità psicofisica e all'autodeterminazione.

Il consenso informato è, appunto, il diritto di ciascuno di determinarsi in maniera autonoma nelle proprie scelte e si rappresenta in due forme:

a) di vero e proprio diritto della personalità, riconducibile a quelli fondamentali dell'individuo;

b) di un diritto che, solo astrattamente, attiene alla categoria dei diritti della personalità, della quale manca il carattere dell'indisponibilità.

⁹⁸ G. Umani Ronchi, G. Bolino, *Il consenso informato all'atto medico: riflessioni e spunti propositivi.*, in *Jura Medica*, n. 1, 2002, Anno XV.

Come più volte ribadito, la prima condizione di validità del consenso è rappresentata dalla corretta informazione sul trattamento sanitario e sugli eventuali rischi connessi e le eventuali alternative possibili; informazione che deve essere fornita da parte del medico al paziente.

Solo in questo modo la persona è in grado di costruire un proprio parere libero (e sempre revocabile) e consapevole e, dunque, di scegliere se sottoporsi al trattamento o rifiutarlo.

Il medico, nel fornire l'informativa, non potrà prescindere dal livello culturale e dalle capacità di comprensione del singolo individuo avendo, quindi, cura di usare un linguaggio semplice e accessibile⁹⁹.

Con riferimento ad informazioni in ordine a *“prognosi gravi o infauste, o tali da poter procurare preoccupazioni e sofferenze particolari al paziente”*, secondo il codice deontologico (cfr. art. 30, IV comma e il codice nuovo), le stesse dovranno essere fornite *“con circospezione, usando terminologie non traumatizzanti, senza escludere mai elementi di speranza”*.

Il tutto nel pieno rispetto del testo costituzionale che, come noto, interpreta la tutela della salute nella sua accezione più ampia di integrità fisica e psicologica.

Dall'altro canto, il paziente ha diritto di chiedere e ricevere informazioni più dettagliate, oppure scegliere di non essere informato o delegare una terza persona a ricevere le informazioni.

Il secondo elemento di validità dell'atto è costituito dall'espressione personale del consenso da parte dell'avente diritto, ovvero dal legale rappresentante se si tratta di persona incapace.

⁹⁹ L'art. 33 del Codice di deontologia medica stabilisce, infatti, che: *«Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita o del suo rappresentante legale, corrispondendo a ogni richiesta di chiarimento, tenendo conto della sensibilità e reattività emotiva dei medesimi, in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza.»*

Il consenso informato è, infatti, un atto personalissimo delegabile solo in casi eccezionali.

Il paziente è l'unica persona che può decidere riguardo alla propria salute come, del resto, ben evidenziato dall'art. 32 della Costituzione e dalla Convenzione di Oviedo¹⁰⁰.

Gli unici casi in cui il consenso e/o dissenso al trattamento sanitario può essere delegato fanno riferimento al paziente minore e al maggiorenne legalmente interdetto e, quindi, a soggetti considerati dall'ordinamento giuridico incapaci di esprimere un valido consenso.

L'attuale Codice di deontologia medica, all'art. 37 stabilisce che *«il medico, in caso di paziente minore o incapace, acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici»*.

Il medico segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, che procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili».¹⁰¹

L'art. 34 del precedente Codice deontologico prevedeva, invece, espressamente che il minorenne aveva il diritto ad essere informato ed a esprimere i suoi desideri, che dovevano essere tenuti in considerazione *“fermo restando il rispetto dei diritti del legale rappresentante”*.

Lo stesso dicasi per la persona interdetta, che ha diritto ad essere informata e di veder presa in considerazione la sua volontà.

¹⁰⁰ L'art. 5 afferma quale regola generale che: *«Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato»*.

¹⁰¹ Nel precedente Codice di deontologia medica, l'art. 33 stabiliva che qualora *“si tratti di minore, di interdetto, il Consenso agli interventi diagnostici e terapeutici, nonché al trattamento dei dati sensibili, deve essere espresso dal rappresentante legale. In caso di opposizione da parte del rappresentante legale al trattamento necessario e indifferibile a favore dei minori o di incapaci, il Medico è tenuto ad informare l'autorità giudiziaria.”* Cfr. E. Febi, M.P. Balla, *Informazione e consenso nel nuovo Codice di Deontologia medica*, in *Jura Medica*, n. 2, 2007, anno XX.

Quid iuris qualora l'avente diritto non sia minorenni o interdetto, ma si trovi in una situazione di incapacità transitoria a fornire il proprio consenso (un paziente in coma)?

Esiste un soggetto legalmente autorizzato ad esprimere un consenso valido in materia di diritti personalissimi quali il diritto alla salute e alla libertà personale in sostituzione del soggetto che si trova in una situazione solo naturalmente di incapacità?

Accade spesso che il medico si rivolga ai prossimi congiunti, chiedendo loro il preventivo consenso ad un intervento di particolare difficoltà, ma preme evidenziare che il consenso dei prossimi congiunti con riferimento ad un soggetto naturalmente incapace (e non legalmente incapace come il minore o il soggetto dichiarato interdetto) non ha alcun valore giuridico data la natura strettamente personale dell'atto di prestazione del consenso delegabile, come già precisato, in casi eccezionali.

Quanto detto è confermato, anche dalla Corte Costituzionale che, con sentenza n. 253 del 04.07.2006, ha dichiarato costituzionalmente illegittima la Legge Regionale Toscana n. 63 del 2004 nella parte¹⁰² in cui prevedeva il diritto di ciascuno di indicare la persona delegata ad esprimere il consenso a determinati trattamenti terapeutici nel caso in cui il diretto interessato versasse in condizioni di incapacità naturale e vi fosse urgenza di provvedere.

¹⁰² Precisamente, l'art. 7, che al comma 1 prevedeva che «Ciascuno ha diritto di designare la persona a cui gli operatori sanitari devono riferirsi per riceverne il consenso a un determinato trattamento terapeutico, qualora l'interessato versi in condizione di incapacità naturale e il pericolo di un grave pregiudizio alla sua salute o alla sua integrità fisica giustifichi l'urgenza e indifferibilità della decisione». Il successivo art. 8, disciplinava invece, il procedimento per rendere le dichiarazioni di volontà indicate dall'art. 7.

La Consulta, senza entrare nel merito della problematica, ha motivato al riguardo che la Regione Toscana, legiferando in tal modo, è difatti intervenuta in materia di rappresentanza e, quindi, di ordinamento civile, materia che rientra nella competenza statale ai sensi dell'articolo 117, secondo comma lettera l) della Costituzione.

La Consulta ha precisamente affermato che: *«La Regione ha così disciplinato la possibilità per il soggetto, in vista di un'eventuale e futura situazione di incapacità naturale e al ricorrere delle condizioni indicate dall'art. 7, di delegare ad altra persona, liberamente scelta, il consenso ad un trattamento sanitario. Così operando il legislatore regionale ha ecceduto dalle proprie competenze, regolando l'istituto della rappresentanza che rientra nella materia dell'ordinamento civile, riservata allo Stato, in via esclusiva, dall'art. 117, secondo comma, lettera l), della Costituzione.»*

Di tali situazioni si è molto discusso, di recente a seguito di casi di persone in uno stato particolare di salute¹⁰³, ma un dibattito su argomenti quali il trattamento di fine vita o le direttive anticipate di trattamento, impostato in termini etici, appare in sostanza irrisolvibile.

¹⁰³ Le recenti vicende più significative riguardano alcuni soggetti che si sono rivolti, in particolare, alle autorità giudiziarie. Il 16 dicembre 2006, il Tribunale di Roma respinge la richiesta di Piergiorgio Welby - distrofico tracheostomizzato (contro volontà) in stato di coscienza - di ottenere l'interruzione della respirazione assistita, sostenendo che per la legge italiana si tratterebbe di «omicidio del consenziente». Welby muore il 20 dicembre 2006 per intervento del dottor Mario Ricci, che lo ha sedato ed ha spento il respiratore. Il 1 febbraio 2007, l'Ordine dei Medici di Cremona ha riconosciuto la piena legittimità del comportamento etico e professionale del dottore. Il 23 luglio 2007, infine, il giudice di Roma ha prosciolto Ricci dall'accusa di omicidio del consenziente perché «il fatto non costituisce reato», con riferimento all'articolo 51 del Codice Penale, per cui non è punibile il medico che adempie al dovere di dare seguito alle richieste del malato, compresa quella di rifiutare le terapie.

Tuttavia, lo Stato deve salvaguardare la libera determinazione del consenso.

A tal proposito, si rende necessaria una disciplina specifica, anche se su tali temi, stante la loro particolarità, sussiste una difficoltà di bilanciamento dei diversi valori da contemperare.

Per una corretta impostazione del problema del consenso è importante evidenziare che le professioni sanitarie in genere, costituiscono "*servizi di pubblica necessità*" ai sensi dell'art. 359 c.p., ed implicano talora l'uso di "violenza personale" nell'interesse del paziente.

A questo si aggiunga la posizione di garanzia rivestita dal sanitario pubblico che costituisce espressione dell'obbligo di solidarietà garantito dalla Costituzione¹⁰⁴, funzione che gli conferisce addirittura un obbligo giuridico di intervenire, in base all'art. 40 Codice Penale secondo il quale "*non impedire un evento che si ha l'obbligo di impedire equivale a cagionarlo*".

Nelle ipotesi in cui il paziente non possa prestare alcun valido consenso sarà, quindi, il medico a doversi assumere in prima persona ogni responsabilità?

Il 20 aprile 2007, la Corte di Cassazione respinge la richiesta di Beppino Englaro - padre di Eluana, donna in stato vegetativo permanente dal 1992 - di interrompere l'alimentazione e l'idratazione artificiali che tengono in vita la figlia, sostenendo che la stessa, quando ancora cosciente, aveva espresso la volontà di non venire sottoposta a tali trattamenti. La Cassazione afferma che mancano «specifiche risultanze» sulla volontà della ragazza, ma, in generale, all'individuo in stato vegetativo permanente - che abbia manifestato in forma espressa o tacita (attraverso lo stile di vita e le idee) il rifiuto dello stato vegetativo irreversibile - l'ordinamento permette di far valere la propria volontà attraverso un rappresentante legale. Nell'ottobre del 2007 la Cassazione rinvia il caso alla Corte d'Appello, chiedendone un riesame e il 9 luglio 2008 la Corte autorizza l'interruzione dei macchinari. Camera e Senato sollevano un conflitto di attribuzione contro la Cassazione stessa, ma la Corte Costituzionale lo respinge. Il 13 novembre scorso, infine, la Cassazione ha confermato la decisione dell'Appello rendendola definitiva.

Il 13 maggio 2008, l'amministratore di sostegno e marito di Vincenza Santoro Galani - settantenne malata di SLA (sclerosi laterale amiotrofica) - ottiene dal Tribunale di Modena un decreto a non procedere con ventilazione forzata e tracheostomia sulla moglie, avendo ella scelto di spegnersi accompagnata da cure palliative e terapie antidolore.

¹⁰⁴ Nell'art. 2 della Costituzione si afferma che: «*La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale*» e nell'art. 32 si sancisce che: «*La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività e garantisce cure gratuite agli indigenti*».

Una risposta affermativa può basarsi sull'art. 54 del Codice Penale che prevede per il sanitario la possibilità di prescindere dal consenso (oltre al caso in cui sia stato disposto un trattamento sanitario obbligatorio) qualora sussista *“la necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo”*.

Analoga disposizione è prevista agli artt. 7 e 35 del Codice Deontologico che, in situazioni d'emergenza, prevedono che il medico sia tenuto a prestare la sua opera professionale per salvaguardare la salute del paziente.

Ed ancora l'art. 8 della Convenzione di Oviedo secondo il quale, qualora *“in ragione di una situazione di urgenza il consenso appropriato non può essere ottenuto si potrà procedere immediatamente a qualsiasi intervento medico indispensabile per il beneficio della salute della persona interessata”*.

Come accennato, è auspicabile una disciplina specifica che permetta al sanitario di poter agire, nell'interesse del paziente, senza trovarsi ad assumere oneri ulteriori a quelli che la sua professione implica.

3.2 Il consenso nella sperimentazione clinica.

Come già anticipato, la sperimentazione coinvolgente l'uomo ha implicazioni, non solo scientifiche, ma anche di carattere etico, morale e giuridico.

Il consenso informato, come per ogni atto medico, anche per quello sperimentale è indispensabile ed imprescindibile.

I rapporti tra sperimentazione e consenso si presentano, però alquanto complessi.

Prima di analizzare i diversi aspetti e problematiche del consenso nella sperimentazione clinica, giova evidenziare che il principio del consenso costituisce limite soggettivo ed invalicabile all'attività di sperimentazione.

Tuttavia, come già accennato, tale principio trova differente applicazione a seconda che si tratti di sperimentazione con finalità terapeutiche o meno.

Nel caso della sperimentazione terapeutica, occorre che il consenso sia prestato personalmente dal paziente, ma non può ritenersi, in alcun caso implicito, nel generico consenso ai trattamenti sanitari prestato dal paziente.

L'inderogabilità del principio del consenso specifico interdice qualsiasi attività sperimentatoria che prescinde da esso anche se si dovesse ritenere giustificata dall'interesse del paziente.

Per le norme di buona pratica clinica (GCP), se il soggetto non è in grado di dare personalmente il consenso (perché in stato di incoscienza, affetto da grave malattia mentale o minorazione fisica) può essere incluso in una sperimentazione terapeutica, previo il parere favorevole del Comitato Etico, se lo sperimentatore ritiene che la partecipazione allo studio favorirà il benessere e l'interesse del soggetto.

Il consenso al trattamento sanitario del paziente incapace è dato dal suo legale rappresentante, ma nel caso della sperimentazione possono sorgere dubbi al riguardo, poiché l'attività di sperimentazione è connaturata da un rischio per l'integrità fisica e la salute del soggetto.

A tal proposito, è auspicabile una normativa specifica sul consenso alla sperimentazione che permetta, tuttavia, di essere adeguata alla particolarità scientifica della ricerca sperimentale clinica.

Nella sperimentazioni c.d. non terapeutica il soggetto partecipante al trial clinico è un volontario che esprime un consenso alla sperimentazione.

3.3 Il consenso informato quale protezione dei soggetti di sperimentazione.

La protezione del soggetto partecipante, nell'ambito di una sperimentazione clinica, è un requisito imprescindibile ed importantissimo dello studio clinico.

La buona parte dei dettagli del protocollo di sperimentazione sono, appunto, mirati a garantire la protezione dei pazienti.

Il comitato indipendente di etica, quale garante dei diritti umani dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, come già rilevato, per dare l'approvazione degli studi sperimentali, valuta attentamente gli aspetti relativi alla protezione e, in particolare quello rilevante che consiste proprio nel consenso informato.

Occorre, infatti, che il paziente-partecipante allo studio clinico sia ampiamente informato su molteplici aspetti della sperimentazione quali: le motivazioni dello studio, le modalità di conduzione della sperimentazione, gli inconvenienti che si possono verificare, i rischi e i benefici derivanti dalla partecipazione alla sperimentazione.

Il paziente deve essere reso edotto tramite le informazioni scritte, che sono state sottoposte al parere del Comitato Etico

Proprio perché il consenso informato è posto a garanzia dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, è importante che le informazioni per il consenso – presentate unitamente al protocollo sperimentale – al Comitato Etico siano quelle definitive.

In realtà, forse uno dei compiti più difficili per lo sperimentatore è, proprio quello di raccogliere il consenso informato.

3.4 Informazioni da fornire ai soggetti per il consenso.

Da sempre si è discusso se il consenso informato sarà destinato a restare niente più che una mera clausola di stile, una ulteriore formalità da adempiere.

Il punto chiave della valutazione del Comitato Etico è proprio l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai loro parenti, tutori o rappresentanti legali.¹⁰⁵

Le informazioni da fornire, secondo le GCP, devono riguardare i seguenti aspetti: lo scopo della sperimentazione; i benefici attesi dallo studio in favore del soggetto e/o altri; le modalità del controllo; i rischi e gli effetti inconvenienti che possono sorgere nel corso dello studio; le alternative al trattamento sperimentale proposto, indicando il trattamento standard.

Le informazioni fornite devono essere comprensibili, senza l'uso dei termini specialistici. L'eccessiva lunghezza e complessità del testo o la mancata informazione per le donne fertili del possibile rischio per il feto nel caso che si verificasse la gravidanza.

A seguito delle informazioni fornite, il consenso deve essere espresso esplicitamente dal soggetto che sarà sottoposto alla sperimentazione.

Oggetto dell'informazione deve essere anche la metodologia che verrà seguita nel corso del trial clinico ovvero la modalità di reclutamento del soggetto, il fatto del doppio cieco, vale a dire che né il ricercatore né il soggetto sapranno a quale braccia verranno assegnati; gli esami e la loro periodicità, a cui sarà sottoposto per la valutazione dell'efficacia del farmaco stesso.

Il consenso dell'attività terapeutico-sperimentale deve essere informato e specifico.

¹⁰⁵ Spagnolo A. G., op. cit., p. 125

Le informazioni devono essere fornite sia a voce che per iscritto.

Inoltre, come prevedono le norme di buona pratica clinica, qualunque informazione si renda disponibile durante lo studio che possa avere rilevanza per i soggetti coinvolti deve essere portata alla loro conoscenza dallo sperimentatore.

Il principio del consenso deve essere garantito in via primaria ed assoluta.

Il consenso prestato deve essere documentato in modo appropriato o dalla firma datata del soggetto o dalla firma di un testimone indipendente che attesta l'assenso del soggetto, proprio per la tutela degli interessi del paziente.

Occorre distinguere tra la forma del consenso e prova dell'avvenuta manifestazione dello stesso.

Nell'ordinamento italiano, nella prestazione del consenso per la sperimentazione viene contemplata la forma scritta mentre alcuna norma non impone tale forma per gli altri trattamenti sanitari, ove esiste il principio generale della libertà di forme.

Pertanto, quale condizione di liceità della sperimentazione è necessaria la predisposizione della prova scritta attestante l'avvenuta prestazione del consenso.

Nel caso di sperimentazione non terapeutica, il consenso assume un altro rilievo, poiché l'attività non è diretta per definizione a soddisfare l'interesse del soggetto passivo e può comportare dei rischi.

Le GCP richiedono al riguardo che il consenso sia firmato dal soggetto ed è esclusa la sperimentazione sul non consenziente.

3.5 Il consenso di chi non può consentire.

Come sopra accennato, il consenso al trattamento sanitario per il paziente incapace è dato dal suo legale rappresentante, ma nel caso della sperimentazione vi sono peculiarità, poiché l'attività di sperimentazione è caratterizzata da rischi per l'incolumità e per la salute del soggetto.

Salvo lo stato di necessità, qualora la sperimentazione rappresenta un tentativo di cura, altrimenti impossibile, o di miglior cura, e purché i possibili benefici per il malato superino prevedibilmente gli eventuali rischi è legittimo il necessario consenso prestato dal legale rappresentante dell'incapace.

Anche nel caso del minore, l'intervento dei genitori è richiesto ai fini del consenso dopo aver considerato gli stessi aspetti.

È stato rilevato che in carenza di capacità di intendere e di volere, il consenso è richiesto a coloro che hanno in cura la persona e, in questa evenienza, chi è chiamato a prestare il consenso non agisce in rappresentanza del soggetto, in quanto *«egli è in realtà chiamato ad esercitare una forma in qualche modo solidaristica di «cura della persona» che non è in grado di autodeterminarsi»*.¹⁰⁶

Infatti, in caso di conflitto di interessi tra il minore e la famiglia, prevale l'opinione del minore, vagliato dall'Autorità giudiziaria competente.

Lo sperimentatore che ha arruolato soggetti senza capacità di intendere e di volere, deve accertarsi che i soggetti chiamati a prestare il consenso per altre persone siano consapevoli dei limiti di libertà entro i quali devono compiere una scelta per altri e le relative implicazioni giuridiche e morali.

Particolarissimo è il problema della possibilità di effettuare sperimentazioni con finalità terapeutiche sul feto.

¹⁰⁶ D. Ranalletta, op. cit. p. 177

Per quanto riguarda il consenso, seppur al concepito non nato vengono riconosciuti i diritti fondamentali, esso non è in grado di disporre con il consenso i propri interessi, pertanto la sua situazione è assimilabile all'incapace.

Pertanto, sarà lecito il consenso prestato dai genitori purché i possibili benefici superino gli eventuali rischi.

Tuttavia, in questi casi la situazione è più complessa poiché la sperimentazione comporta una più o meno ampia invasione della sfera corporea della madre, dalla quale possono derivare più o meno gravi danni alla sua salute.

Conseguentemente, la sperimentazione non può effettuarsi senza il consenso della madre, a meno che essa non sia in stato di incoscienza e ricorra lo stato di necessità.

In generale, in mancanza di consenso la sperimentazione terapeutica, qualora presenti dei rischi è lecita solo quando il soggetto, incapace a consentire perché minore, infermo di mente o in stato di incoscienza, sia in stato di necessità, ovvero allorché ricorra un pericolo non solo di morte, ma anche di danno grave alla persona non altrimenti evitabile, sussistendo una giusta proporzione tra rischi della sperimentazione e pericolo.

Al contrario, anche in mancanza dello stato di necessità, non sussistendo rischi e pericoli per l'integrità o la salute, la sperimentazione terapeutica sui soggetti incapaci è da considerarsi lecita, come qualsiasi altra attività terapeutica posta nell'interesse del malato.

Vi sono poi casi particolari, ad esempio ove sia necessario addivenire a terapie sperimentali su malattie specifiche dei minori o dei malati di mente, per le quali le sperimentazioni sull'adulto o sullo psichicamente sano risultino inutili o inaffidabili.

Tuttavia, il principio del consenso prevale sull'interesse alla libertà di ricerca o il progresso della scienza.

Altro caso particolare è quello della c.d. randomizzazione ovvero di quel metodo particolare utilizzato prevalentemente nella sperimentazione degli psicofarmaci, che presuppone la non conoscenza dell'esistenza, della natura o delle modalità dell'azione sperimentale da parte dei pazienti (c.d. cieco semplice) ovvero anche degli operatori sanitari e dei rilevatori dei dati (c.d. doppio cieco).

Nell'ordinamento italiano, il contrasto di siffatto metodo sperimentale con le esigenze di tutela del principio del consenso informato sembra insuperabile, poiché non può invocarsi lo stato di necessità.

Tuttavia, siffatta prassi è compatibile con i principi e le norme dell'ordinamento giuridico e conforme allo spirito delle Norme di buona pratica clinica.

3.6 Cenni sul protocollo di sperimentazione e la salvaguardia del paziente.

Per la salvaguardia dei pazienti il Comitato etico deve esprimere il proprio parere prendendo in considerazione tutti i punti indicati dalle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP).

Nello specifico, le GCP indicano in allegato l'elenco delle parti che dovrebbero essere comprese in un protocollo qui sotto indicate.¹⁰⁷

Tab. 1 - *Struttura e punti da considerare in un protocollo di sperimentazione (secondo le GCP)*

<p>A. <i>Informazioni generali</i> (titolo del progetto, nomi e qualifiche dei ricercatori responsabili e degli eventuali partecipanti, indicazione dello sponsor e strutture dove verrà svolto lo studio);</p> <p>B. <i>Giustificazione e obiettivi</i> (obiettivo dello studio e motivo della sua esecuzione, problema che si intende risolvere e dati della letteratura);</p> <p>C. <i>Considerazioni etiche</i> (aspetti generali connessi col trial, descrizione di come i soggetti saranno informati e sarà ottenuto il consenso, eventuali motivi per non richiedere il consenso);</p> <p>D. <i>Schema dei tempi programmati</i> (inizio, termine, esami periodici, ecc.);</p> <p>E. <i>Disegno generale</i> (tipo di studio e fase, metodologia che si intende applicare, possibili errori sistematici e metodi adottati per ridurli);</p> <p>F. <i>Selezione dei soggetti</i> (requisiti dei soggetti da studiare, criteri diagnostici di ammissione, criteri di inclusione, esclusione, sospensione dello studio);</p> <p>G. <i>Trattamenti</i> (tipo di prodotto e giustificazione delle dosi, descrizione dei trattamenti di controllo, vie di somministrazione, dosi, posologia, regole per l'uso di trattamenti concomitanti, misure per garantire la sicurezza e l'adesione al trattamento);</p> <p>H. <i>Valutazione dell'efficacia</i> (parametri e misure utilizzati per rilevare gli effetti, tempi e periodi di registrazione, descrizione degli esami/tests che saranno condotti);</p>

¹⁰⁷ Spagnolo A. G., La protezione dei soggetti di sperimentazione, in Sgreccia, op. cit., p. 123

I. *Eventi avversi* (metodi di rilevamento e misure per controllarli, informazioni su dove si trova il codice di assegnazione e come si potrà accedervi in caso di emergenza);

L. *Procedure* (pianificazione delle varie fasi e procedimenti, specifiche istruzioni in caso di scostamento dal protocollo, doveri e responsabilità all'interno dell'équipe, reperibilità dell'équipe di ricerca in qualsiasi momento);

M. *Gestione dei dati* (esempio di scheda di registrazione, procedure per l'elaborazione, ecc.);

N. *Valutazione* (come saranno interpretati i risultati, metodi di calcolo degli effetti rilevati, procedure di controllo della qualità);

O. *Statistica* (metodi che saranno impiegati, numero dei pazienti che saranno inclusi e giustificazione del numero in relazione agli obiettivi);

P. *Aspetti economici e burocratici* (autorizzazioni necessarie, polizze assicurative, copertura spese aggiuntive per la struttura pubblica, ecc.);

Q. *Sommario e allegati* (modello per le informazioni ai pazienti, istruzioni per il personale, descrizione di particolari procedure, ecc.);

R. *Bibliografia* (letteratura citata nel protocollo).

Per proteggere i soggetti di sperimentazione, innanzitutto occorre che il Comitato Etico dia un parere sull'idoneità dello sperimentatore seppur, a tal proposito, possono sorgere perplessità.

Importante anche il parere sull'adeguatezza del protocollo relativamente agli obiettivi dello studio e la sua validità scientifica, attraverso la minima esposizione dei soggetti.

3.7 Il consenso informato nelle norme di buona pratica clinica.

Come sopra evidenziato, il Comitato etico deve esprimere un parere in merito all'adeguatezza del protocollo di studio.

In particolare, per quanto concerne il consenso informato, lo sponsor e/o sperimentatore devono richiedere ed ottenere il parere sui materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti, prima di iniziare lo studio e molto prima di iniziare l'arruolamento dei soggetti.

Per la valutazione dell'adeguatezza delle informazioni date per iscritto, dal punto di vista del linguaggio, un'indicazione pratica è data dal grado di comprensione che ne ha il membro «laico» del Comitato Etico.

Il ruolo svolto dal Comitato etico è essenziale, quindi, ai fini della tutela dei soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica.

3.8 L'informazione e le modalità per raccogliere il consenso informato.

È compito del Comitato Etico, infatti, valutare le modalità da utilizzare per il reclutamento iniziale, per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso.

Per quanto concerne l'arruolamento, al fine di evitare ogni influenza, le informazioni devono essere fornite all'interno di un gruppo e che devono essere indicate nel protocollo quali accortezze saranno adottate per evitare che i volontari partecipino ad altre sperimentazioni prima di un determinato periodo.

Le GCP raccomandano relativamente alle modalità di una completa, adeguata ed efficace informazione di fornirle sia oralmente che per iscritto, lasciando che il soggetto abbia un tempo sufficiente per decidere prima di sottoscrivere il consenso.

L'espressione del consenso, basato su informazioni che siano state ben comprese, deve essere adeguatamente documentato con l'apposizione della data e della firma del soggetto in calce al modulo informativo, a dimostrazione della libera scelta di partecipare alla sperimentazione.

3.9 La protezione dei soggetti che non possono consentire.

L'inclusione dei soggetti incapaci di dare il consenso personale come i soggetti in coma o con gravi malattie o incapacità mentali «è accettabile se il CdE esprime un parere favorevole e se il ricercatore documenta che la partecipazione di questi soggetti offre la possibilità di contribuire al benessere del soggetto ed è primariamente nel suo interesse»¹⁰⁸.

Il consenso fornito da testimoni, familiari o rappresentanti legali deve essere documentato per iscritto.

Nelle sperimentazioni non terapeutiche, non sono ammissibili i soggetti che non possono consentire, poiché in tali sperimentazioni il consenso deve essere sempre firmato personalmente.

Nella sperimentazione terapeutica, diretta alla cura o ad una migliore cura del malato, essa viene configurata come qualsiasi trattamento medico-chirurgico e pertanto è assoggettato, giuridicamente, ai limiti di liceità posti dall'ordinamento.

Com'è noto ogni trattamento medico-chirurgico debba essere esplicitamente e consapevolmente voluto dal paziente e risulta illegittimo, ad eccezione del caso di necessità, ogni intervento cui il soggetto passivo abbia espressamente acconsentito.

Le fattispecie ove non è possibile acquisire un valido consenso sono diverse.

Nelle sperimentazioni in cui il paziente, come nel caso della patologia mentale, non è in grado di provvedere autonomamente ai propri interessi, il principio del consenso non è sufficiente ad assicurare protezione al soggetto.

¹⁰⁸ Spagnolo A. G., op. cit. p. 127.

Per quanto concerne i soggetti con patologie mentali, la peculiarità è rappresentata quasi sempre dalla sopravvenienza dell'incapacità¹⁰⁹ e pertanto, potrebbe essere possibile risalire alle pregresse volontà o preferenze, se espresse, riguardo a determinati trattamenti terapeutici.

Inoltre, è stato rilevato che spesso il deficit cognitivo non è totale ed insorge in modo progressivo, con la conseguenza che possono sussistere stadi della malattia in cui la disabilità non esclude in modo assoluto la possibilità di un processo volitivo e decisionale e ciò rileva ai fini del consenso.

Importante per la sperimentazione che coinvolge tali pazienti è definire la natura e il grado di inabilità prevedibile nella specifica patologia mentale.

Si discute, infatti, della possibilità di ricorrere al consenso surrogato e su chi è idonee a rappresentare effettivamente il soggetto incapace a consentire, nonché se un familiare prossimo è realmente il miglior "surrogato" del paziente.

Considerato che il consenso ai fini della partecipazione alla sperimentazione è un atto strettamente personale, la stella polare potrebbe essere quella della beneficiabilità oggettiva della sperimentazione per i soggetti interessati e il loro miglior interesse.

¹⁰⁹ Resoconto di I. Pirillo, del Convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*", tenutosi a Pavia, l'8 e 9 maggio 2009, pubblicato nella sezione a cura di R. Minacori di Medicina e Morale, 2009/6, pp. 1189 ss.

3.10 Consenso ed informazione nella sperimentazione oncologica.

Come è stato evidenziato¹¹⁰ la procedura di informazione e consenso è l'aspetto più complesso e problematico di tutte le procedure di uno studio oncologico in fase avanzata o comunque non trattabile con mezzi convenzionali (fase I e fase II).

In particolare, l'aspetto più critico concerne la modalità di informazione che non può prescindere dalle informazioni relative alla malattia e alle condizioni individuali del soggetto.

Considerata la condizione dei malati oncologici, le informazioni vengono fornite ai soggetti in modo tale da non produrre reazioni di depressione o rifiuto della realtà o perfino una vera e propria opposizione alla cura.

Si rileva¹¹¹, inoltre, che mentre negli altri studi clinici, la fase dell'informazione discende dal rapporto tra medico e paziente, nella sperimentazione coinvolgente pazienti oncologici, il rapporto medico-paziente risulta essere già sussistente e, nella maggior parte dei casi è costruito con pazienza, compassione e rispetto delle esigenze espresse ed inesprese dei soggetti.

Giova evidenziare, infatti, che in oncologia assume importanza fondamentale il rapporto medico-paziente basato sulla fiducia.

¹¹⁰ A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1169 richiama, inoltre, le *Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal product in man. Addendum on paediatric oncology* (CPMP/EWP/569/02), 24 luglio 2003, in <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056902en.pdf>

¹¹¹ A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1170

Tuttavia dalla letteratura, soprattutto negli U.S.A., vengono evidenziate carenze della procedura di informazione e consenso negli studi sperimentali oncologici attribuite al comportamento dell'oncologo che raramente chiede un reale coinvolgimento del paziente nella decisione, spesso rappresenta l'informazione suggerendo implicitamente che il trattamento sperimentale presenta potenziali vantaggi senza spiegare ampiamente le procedure dello studio clinico, soprattutto se trattasi di studi randomizzati.

In particolare, per quanto riguarda quest'ultimo aspetto – stante la difficoltà di spiegare in modo comprensibile le procedure dello studio e poiché i soggetti coinvolti sono vulnerabili in quanto malati in fase avanzata ovvero in oncologia pediatrica – sono state ricercate specifiche tecniche di informazione e consenso¹¹².

Si ritiene opportuna un'informazione più articolata ai fini dell'acquisizione del consenso per la partecipazione alla sperimentazione, nonché un maggior coinvolgimento del paziente che dovrebbe divenire il momento chiave della procedura stessa.

¹¹² A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1169 richiama Brown R.F., Butow P.N., Ellis P. et al., *Seeking informed consent to cancer clinical trials: describing current practice*, *Soc. Sci. Med.* 2004, 58: 2445-2457; Daugherty C.K., *Impact of therapeutic research on informed consent and the ethics of clinical trials: a medical oncology perspective*, *J. Clin. Oncol.* 1999, 17: 1601-1617; *Ethical issues in the development of new agents*, *Invest. New Drugs*, 1999, 17: 145-153; Hamajima N., Yuasa H., Nakamura M. et al., *Nested consent design for clinical trials*, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1998, 281: 329-332; Daugherty, Siegler, Ratan et al., *Learning ...*; Daugherty C.K., Ratan M.J., Minami H. et al., *Study of cohort-specific consent and patient control in phase I cancer trial*, *J. Clin. Oncol.* 1998, 16: 2305-2312; Kodish E., Eder M., Noll R.B. et al., *Communication of randomization in childhood leukemia trials*, *JAMA*, 2004, 291: 470-475; Olechnowicz J.Q., Eder M., Simon C. et al., *Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions*, *Pediatrics* 2002, 109, 806-714;

Particolarmente articolata risulta poi la procedura dell'acquisizione del consenso in oncologia pediatrica, poiché, da un lato, generalmente i genitori non intendono discutere gli aspetti dello studio clinico in presenza del minore, mentre quest'ultimo è più interessato alle informazioni riguardanti la malattia e il suo decorso piuttosto che quelle relative alla sperimentazione.

L'altro aspetto critico della sperimentazione oncologica concerne il fatto che il soggetto attende dal trattamento sperimentale un beneficio, aspettativa che è coltivata anche dallo sperimentatore.

Tuttavia, è importante che le speranze non si trasformino in una informazione fuorviante e che il processo di informazione e consenso sia condotto in maniera corretta e che l'informazione fornita sia adeguata e completa.

Com'è stato evidenziato¹¹³, spetta allo sperimentatore il compito ingrato di mantenere l'informazione sullo studio nei limiti di una realistica aspettativa, senza alimentare né false speranze né inutile terrorismo, costruendo un saldo e mutuamente rispettoso rapporto con il paziente già prima di ipotizzarne la partecipazione ad uno studio, poiché sussiste il rischio di piegare l'informazione per facilitare l'arruolamento, sottacendo alcuni aspetti e sottolineando altri, senza fornire l'onesta valutazione dei rischi.

Al fine di non ingenerare false speranze, allo studio non andrebbero coinvolti coloro che non sono in grado di accogliere una informazione completa anche sul proprio stato della malattia.

¹¹³ A.A. Bignamini, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1185.

3.11 L'approccio al paziente geriatrico.

Spesso nel paziente anziano è la stessa patologia che si sta curando, oggetto delle prestazioni diagnostiche-terapeutiche che causa la diminuzione o la perdita delle capacità di esprimere il consenso¹¹⁴.

Laddove un individuo perda la capacità di esprimere il consenso ci si discute del contemperamento tra due necessità, ovvero quello di tutelare il diritto di libera determinazione del paziente in merito alla propria salute e quello di tutelarlo dai danni che possono derivargli da decisioni assunte a causa della sua incapacità.¹¹⁵

Fermo restando che anche al paziente affetto da declino cognitivo e demenza deve esserli garantita l'autonomia decisionale¹¹⁶, si rileva che il declino cognitivo e la demenza non comportano inevitabilmente l'incapacità del soggetto seppur esse sono fattore di rischio.

Pertanto, spetta allo specialista geriatra effettuare la valutazione della capacità di decisione in modo indipendente della persona anche in base alle altre valutazioni cliniche che considerano la condizione clinica dinamica della persona.

Tuttavia, mancano studi relativamente all'esatta prevalenza del problema della incapacità a prestare il consenso al trattamento e alla sperimentazione.

¹¹⁴ Come nel caso di soggetti affetti da declino cognitivo e demenza, essendo queste patologie caratterizzate dalla perdita progressiva proprio delle capacità che sono a fondamento stesso dell'autonomia decisionale. Inoltre - come evidenziano M. Santoni, E. Marinelli, R. La Russa, P. Arbarello, *Il consenso informato e la valutazione della capacità a prestare il consenso nel paziente anziano con declino cognitivo o demenza*, in Zacchia, 2013, 1, p. 1 ss. - l'autonomia decisionale risulta ulteriormente compromessa poiché al declino cognitivo si somma, nell'evoluzione della patologia, la perdita dell'«*insight*» ovvero della consapevolezza dei propri sintomi quali deficit neuropsicologici, disturbi comportamentali ed alterazioni dello stato funzionale.

¹¹⁵ M. Santoni et al., *Il consenso informato nell'anziano*, in Zacchia, 2013, fasc. n. 1, p. 3.

¹¹⁶ L'informazione e l'espressione esplicita del consenso informato rappresentano il fondamento giuridico della liceità dell'atto medico, alla luce delle caratteristiche assunte dal rapporto medico-paziente attualmente.

Come rilevano Santoni et al.¹¹⁷, uno studio fornito da Raymont e collaboratori¹¹⁸ ha evidenziato che il 40% dei 302 pazienti presi in considerazione è risultato incapace a prestare un valido consenso.

Inoltre, la capacità dei pazienti affetti da demenza risulta compromessa con particolare coinvolgimento della abilità nella comprensione del messaggio, della capacità di dare un giusto peso all'informazione appresa e di analizzarne razionalmente le possibili conseguenze.

Autorevoli autori affermano che, *in ambito geriatrico assume particolare importanza, tanto nel contesto clinico quanto per il coinvolgimento del paziente in studi di sperimentazione clinica, che lo specialista che si appresta ad acquisire il consenso valuti a priori la capacità del proprio paziente ad esprimerlo.*¹¹⁹

Tale valutazione della condizione di incapacità del soggetto geriatrico diviene una problematica importante se si considerano i cambiamenti demografici attuali del nostro paese e quelli mondiali.

Spetta al geriatra decidere se far ricorso alla valutazione della capacità di esprimere il consenso a partecipare a ricerche sperimentali che coinvolgono pazienti affetti da demenza.

Tuttavia, la necessità di valutare l'abilità a prestare il consenso alla sperimentazione è sempre auspicabile se si tratta di pazienti affetti da demenza.

Infatti, la valutazione delle abilità funzionali sia a livello comportamentale che cognitivo risulta indispensabile per l'adempimento all'obbligo di informazione.

¹¹⁷ M. Santoni et al., *Il consenso informato nell'anziano*, in Zacchia, 2013, fasc. n. 1, p. 4

¹¹⁸ Raymont V., Bingley W., *Prevalence of mental incapacity in medical inpatients and associated risk factors: cross-sectional study*. Lancet 364, 1421, 2004;

¹¹⁹ M. Santoni et al., cit., p. 4;

Questa valutazione prevede che il medico accerti lo stato di capacità della persona e la sua competenza a prestare il consenso analizzando i quattro ambiti del processo decisionale secondo lo schema aggiornato di Beauchamp e Childress, ovvero l'abilità: nel manifestare la scelta, nel comprendere le informazioni relative al consenso, nel dare giusto peso alla situazione ed alle possibili conseguenze, nell'utilizzare razionalmente le informazioni ricevute¹²⁰.

In mancanza di documenti ufficiali la valutazione della competenza a prestare il consenso debba essere effettuata su un giudizio complessivo, basato anche su test neuropsicologici, interviste e questionari.

Tale valutazione deve tenere in debita considerazione il rapporto rischio/beneficio del trattamento per il quale deve prestarsi il consenso.

Per quanto riguarda i test neuropsicologici possono essere utili gli strumenti descritti nella *review* pubblicata sull'*American Journal of Psychiatric* nel 2006¹²¹ che prendono in considerazione diversi parametri.

Come rilevano M. Santoni et al.¹²² tra i suddetti strumenti "spicca il *MacArthur Competence Assessment Tools for Clinical Research and for Treatment*¹²³ nelle sue versioni per la ricerca e la clinica quale miglior strumento di valutazione standardizzata della capacità a prestare il consenso informato".

Tale test consiste in tre fasi, ovvero:

1) UDT - *Understanding Treatment Disclosures*;

¹²⁰ Izzicupo F., Vanacore N., Parametri per la valutazione della capacità di esprimere consenso al trattamento e strumenti per la loro misurazione, Rapporti ISTISAN Istituto Superiore di Sanità, 3, 14, 2008.

¹²¹ Duun, L.B., Nowrangi A.M., *Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: A review of instruments*, Am. J. Psych., 163, 1323, 2006.

¹²² M. Santoni et al., Il consenso informato nell'anziano, in Zacchia, 2013, fasc. n. 1, p. 7.

¹²³ The *MacArthur Treatment Competence Study I, II e III*, *Law Hum. Behav.*, 1995, fasc. 19, p. 105 ss., p. 127ss. e 149 ss.,.

2) POD - *Perceptions of Disorder* e 3) TRAT - *Thinking Rationally About Treatment* ed è caratterizzato dalla difficoltosa applicazione pratica in quanto occorre un'adeguata preparazione dell'esaminatore che sottopone il test al paziente.

La versione nuova del test è di durata inferiore di soli 15-20 minuti e consta in dieci domande che hanno l'obiettivo di esplorare i quattro parametri di cui nella tabella sottostante.

Comprensione dell'informazione	3 item	Si chiede al paziente di ripetere le informazioni che gli sono state fornite dal medico, circa il trattamento, i rischi ed i benefici connessi. L'informazione può essere spiegata nuovamente laddove si ritenga che il paziente non l'abbia perfettamente compresa. (range da 0 a 6)
Capacità di utilizzare l'informazione	4 item	Valutare il corso logico del pensiero che l'ha portato alla sua decisione. Accertare la capacità di valutare le conseguenze di trattamenti alternativi. Facendo una comparazione. (range da 0 a 8)
Stimare le conseguenze della propria scelta	2 item	In particolare accertare che il paziente abbia compreso che le informazioni lo riguardano. (range da 0 a 4)
Capacità di esprimere una scelta	1 item	Si considera presente se il paziente dà una sua indicazione circa il trattamento cui vuole essere sottoposto. (range da 0 a 2)

Fig. 2. - Schema riassuntivo del MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment (MacCAT-T) [da IZZICUPO, F. e VANACORE, N., Parametri per la valutazione della capacità di esprimere consenso al trattamento e strumenti per la loro misurazione, Rapporti ISTISAN Istituto Superiore di Sanità, 3, 14, 2008].

Le risposte fornite dal paziente sono valutate mediante un punteggio.

Si rileva che l'approccio al paziente geriatrico parte dalla classificazione del soggetto nelle tre classi: pazienti cognitivamente integri, pazienti con uno stato di incapacità legalmente riconosciuto previa interdizione e i pazienti che pur avendo sviluppato un disturbo cognitivo non hanno ancora ricevuto una diagnosi o la cui capacità di intendere e volere è solo parzialmente abolita.

Nel caso di pazienti del secondo e terzo gruppo occorre far ricorso agli appositi istituti previsti dal codice civile quali l'interdizione, l'inabilitazione o l'amministrazione di sostegno per poter acquisire un valido consenso, poiché il consenso dei familiari è privo di valore.

A partire dal 2004, con l'entrata in vigore della legge n. 6 che ha introdotto nel nostro ordinamento l'istituto dell'amministrazione di sostegno, i soggetti che si trovano in condizione di parziale o temporanea impossibilità di provvedere ai propri interessi vengono tutelati proprio con questo strumento di assistenza che limita al minimo la capacità di agire del soggetto¹²⁴.

Tuttavia, stante la frequenza nella pratica geriatrica e le problematiche complesse del consenso informato nel paziente con declino cognitivo e demenza appare necessario¹²⁵ che vengano tracciate delle linee guida a livello nazionale cui il clinico possa riferirsi per valutare lo stato di capacità a prestare il consenso da parte del proprio paziente, soprattutto nel caso di sottoposizione ad una sperimentazione clinica.

¹²⁴ L'istituzione dell'amministrazione di sostegno si distingue dagli altri istituti a tutela degli incapaci poiché sacrifica nella misura minore possibile la capacità di agire del soggetto che si trova nella impossibilità, anche parziale o temporanea, di provvedere ai propri interessi. Tuttavia, come ha evidenziato la giurisprudenza (cfr. Cass. Civ., Sez. I, 26 ottobre 2011, n. 22332) la scelta dell'amministrazione di sostegno non è dettata dalla gravità delle condizioni cliniche del paziente, ma dalla maggiore possibilità di personalizzazione del sostegno offerto e dalla maggiore agilità nella relativa procedura applicativa.

¹²⁵ Come auspicato da M. Santoni et al., Il consenso informato nell'anziano, in Zacchia, 2013, fasc. n. 1, p. 12.

3.12 Sperimentazione clinica in pediatria.

Solo attualmente, si evidenzia che la ricerca clinica in pediatria è necessaria poiché i farmaci da utilizzare nella pratica clinica pediatrica devono essere sicuri, oltre che efficaci sui bambini e gli adolescenti.

È noto che tali soggetti presentano caratteristiche fisio-metaboliche diverse rispetto agli adulti, mentre dall'altro canto, i farmaci sono scarsamente sperimentati sugli stessi perché si riteneva che i minori solo eccezionalmente potessero partecipare alle sperimentazioni.

Considerato che gli effetti collaterali e i rischi, prodotti dalla mancata inclusione dei minori nelle sperimentazioni cliniche, non sono stati indifferenti ora si tende a promuovere anche la ricerca clinica in pediatria.

Ovviamente, tali studi devono basarsi su protocolli di sperimentazione che garantiscano e tutelano non solo il diritto alla salute, ma anche tutti i diritti fondamentali del bambino.

Attualmente si ritiene che in caso di sperimentazioni su minori, dovrebbe essere rispettata anche la volontà specifica del minore di partecipare, nonché di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento.

Si è diffuso, infatti, il concetto di "capacità di discernimento" del minore e si ha, sempre, maggiore attenzione verso la capacità del minore di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni ricevute, che possono riguardare anche la sperimentazione, quali gli obiettivi della stessa, i rischi ed i benefici.

Il minore, quindi, deve essere coinvolto in modo appropriato nel processo decisionale attraverso la comunicazione con i genitori e con il minore stesso e a tal proposito non si può fare riferimento esclusivo all'età, in quanto ogni caso è diverso dall'altro.

Giova sottolineare che a maggior ragione, nelle sperimentazioni coinvolgenti i minori, il medico sperimentatore è il garante del benessere del minore e deve minimizzare il disagio.

3.13 Sperimentazione clinica e Magistero cattolico.

La Chiesa cattolica ha promosso attivamente istanze etiche che spesso sono entrate a far parte dell'etica medica e degli stessi codici deontologici.¹²⁶

È stato rilevato¹²⁷ che il Magistero della Chiesa cattolica ha insistito per il superamento dello "scientismo", non per negare la possibilità della ricerca scientifica e l'autonomia degli ambiti, dei metodi e dei criteri interni propri di ogni scienza, ma per arricchire la ricerca scientifica stessa favorendo l'apertura ad una visione integrale dell'uomo e al perseguimento del suo bene per ogni uomo e per la universalità degli uomini.

Gli insegnamenti etici del Magistero della Chiesa sono notevoli.

¹²⁶ E. Sgreccia, in *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65 evidenzia, inoltre, che il pensiero della Chiesa in tema di sperimentazione sull'uomo trova il riferimento in molti Discorsi di Pio XII e Giovanni Paolo II e ricorda i principali quali: Pio XII, *Ai partecipanti al I Congresso Internazionale di Istopatologia del Sistema Nervoso* (14.9.52) in *Discorsi e Radiomessaggi*, XIV, Città del Vaticano: Tipografia Poliglotta Vaticana, 1961: 317-330; ID., *Discorso alla X-VI Sessione dell'Ufficio internazionale di Documentazione di Medicina Militare* (19.10.53) in *Discorsi e Radiomessaggi*, XI, Città del Vaticano: Tipografia Poliglotta Vaticana, 1969: 415-428; ID., *Discorso ai partecipanti all'VIII Assemblea dell'Associazione Medica Mondiale* (30.9.54) in *Discorsi e Radiomessaggi*, XVII, Città del Vaticano: Tipografia Poliglotta Vaticana, 1969: 167-179; Giovanni Paolo II, *Discorso ai partecipanti a due Congressi di Medicina e Chirurgia* (27.10.1980), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, III, 2, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1980: 1005-1010; ID., *Discorso alla Pontificia Accademia della Scienze* (23.10.1982), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1982, 889-898; ID., *Discorso ai partecipanti ad un convegno sulla sperimentazione biologica promosso dalla Pontificia Accademia della Scienze* (23.10.1982), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1982, 898-893; ID., *Discorso ai partecipanti al I° Convegno Medico Internazionale promosso dal Movimento per la Vita* (3.12.1982), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Vol. V, 3, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1982: 1509-1513; ID., *Ai partecipanti ad un corso di studio sulle "pre-leucemie umane"* (15.11.1985), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Vol. VIII, 2, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1985, 1265ss; ID., *Ad una conferenza sui farmaci svoltasi nell'Aula del Sinodo* (24.10.1986), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Vol. IX, 2, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1986: 1183ss; ID., *A scienziati e operatori sanitari* (12.11.1987), in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Vol., 2, Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, 1987: 1086-1087; ID., *Lettera Enciclica "Evangelum Vitae"* (25.3.1995) Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana, parte III; Congregazione per la Dottrina della fede, *Istruzione Donum Vitae* (22.2.1987).

¹²⁷ E. Sgreccia, in *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65 richiama Giovanni Paolo II, *Lettera Enciclica "Fides et Ratio"* (14.9.1998), nn. 88-90.

Ad esempio¹²⁸, in occasione del Congresso internazionale degli istopatologici, tenutosi in Roma nel 1952, il Pontefice Pio XII ha pronunciato diversi concetti legati alla sperimentazione clinica. Innanzitutto, ha evidenziato la centralità della responsabilità etica dello sperimentatore e l'importante funzione dei comitati di etica, i quali sono «*chiamati a vigilare sul bene da tutelare per tutti i soggetti coinvolti nella ricerca: i pazienti anzitutto ma anche i ricercatori.*»

Inoltre, è stato rilevato che gli interessi della scienza ed anche quelli del soggetto stesso, al pari di quelli della società, non hanno valore assoluto: devono sottomettersi alle norme morali superiori.

La scienza rappresenta un valore importante, ma essa non può identificarsi quale il valore più alto al quale tutti gli altri valore debbano sottomettersi.

Se si intende far prevalere gli "interessi" della scienza rispetto a quello dei pazienti coinvolti nelle sperimentazioni, non si chiede alcun consenso ovvero si acquisisce il consenso dei soggetti senza informarli adeguatamente.

Il medico rischia di dimenticare che non ha sul paziente che il potere e i diritti che egli stesso gli concede.

Pertanto senza una adeguata informazione il conseguente libero consenso del malato o di chi lo rappresenta, il ricercatore non può intraprendere alcuna azione sulla sua persona.

Il Papa Pio XII ha rammentato che tuttavia il soggetto di sperimentazione non è padrone "assoluto" di sé, ma gode di un diritto limitato di disporre di se stesso, trovando l'autonomia il suo limite nella responsabilità di ciascuno nei confronti della propria integrità psico-fisica. Il malato, pertanto, non può concedere ad altri maggiori diritti di quelli che egli stesso legittimamente possiede.

¹²⁸ Come rammenta E. Sgreccia, *Sperimentazione clinica e Magistero cattolico: un 50° anniversario da ricordare*, in *Medicina e Morale*, 2002/5, 815-818.

3.14 L'uso di farmaci off - label.

Il Ministero della Salute ha la facoltà di autorizzare l'uso al di fuori della sperimentazione clinica di un medicinale prodotto in stabilimento farmaceutico, sottoposto a sperimentazione clinica sul territorio italiano, o in un paese estero, privo dell'autorizzazione prevista, quando non esista valida alternativa terapeutica, al trattamento di malattie gravi, o malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

Tale autorizzazione può essere rilasciata a condizione che: il farmaco sia oggetto di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, in fase terza o, in casi particolari, soprattutto quando si tratti di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda; i dati disponibili sulle sperimentazioni indicano ragionevoli elementi di presunzione di efficacia unitamente a buona tollerabilità.

Il medico deve ottenere il consenso informato al trattamento, ma assume per iscritto la responsabilità.

CAPITOLO QUARTO
PROBLEMI MEDICO-LEGALI DEL CONSENSO INFORMATO
NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

4.1 La questione del consenso informato nella sperimentazione farmacogenetica. -
4.2 Consenso libero o "orientato"? - Considerazioni finali.

4.1 La questione del consenso informato
nella sperimentazione farmacogenetica.

Com'è stato evidenziato¹²⁹, la ricerca genetica ha rappresentato una vera rivoluzione nell'ambito della ricerca biomedica¹³⁰.

Infatti, la genetica mette a disposizione una fonte di conoscenze potenzialmente inesauribile circa il destino biologico della persona e dei suoi congiunti.¹³¹

¹²⁹ Resoconto di I. Pirillo, del Convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*", tenutosi a Pavia, l'8 e 9 maggio 2009, pubblicato nella sezione a cura di R. Minacori di Medicina e Morale, 2009/6, pp. 1189 ss.

¹³⁰ E. Sgreccia, *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65 definisce la ricerca biomedica la ricerca «che può coinvolgere soggetti umani ed è destinata a beneficio di soggetti umani: si tratta di ricerca fatta dallo scienziato per l'uomo, talora in laboratorio, talora sull'uomo e con l'uomo.» e dalla quale si attendono grandi e continui vantaggi soprattutto nella identificazione delle cause delle malattie; inoltre, ricorda che C. Weijer in *Research Methods and Policies*, in *Encyclopedia of Applied Ethics*, vol. 3, San Diego California: Academic Press, 1988: 853-860 evidenziava che la caratteristica della ricerca biomedica è rappresentata da due elementi che implicano: l'intenzione di produrre qualcosa che possa essere applicato e accettato comunemente e, inoltre, che abbia come oggetto ambiti della biomedicina o ad essa riferibili. Tali ambiti però non sono facilmente suscettibili di delimitazione e ognuno di questi territori comporta approcci metodologici diversi. Nello specifico, rientrano tra le principali tipologie di ricerca biomedica, i trials clinici ben noti nella sperimentazione farmacologica, i quali hanno un disegno o programma sperimentale che può prevedere il gruppo di controllo, la randomizzazione, con o senza il "cieco" o "doppio cieco". È lo studio più conosciuto in ambito clinico.

¹³¹ M. Casini, C. Sartea, *La consulenza genetica in Italia: problemi, regole di consenso informato, trattamento dei dati genetici e privacy*, in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1121-1152 rilevano il dibattito bioetico e biogiuridico concernente il diritto di non sapere e la problematica del diniego alla conoscenza ed evidenziano che nel contesto della consulenza genetica, che presenta molti aspetti nuovi, «il consenso informato mette in mostra peculiarità non sperimentate nel normale ambito clinico».

La maggior parte delle ricerche genetiche ha però natura esplorativa ed in quanto tale non comportano un beneficio diretto per il soggetto, mentre potrebbero comportare un vantaggio per l'intera comunità, in quanto da questi studi potrebbero essere ottenuti dati rilevanti per la scienza, in vista di ulteriori futuri progressi nella genetica e nella medicina.

Inoltre, dagli studi di genetica potrebbero derivare informazioni rilevanti non solo per il soggetto sperimentale, ma anche per i suoi familiari.

Pertanto, sono molteplici gli aspetti etici e medico-legali del consenso informato rilevanti nella ricerca farmacogenetica che è volta a stabilire le differenze interindividuali, di natura genetica, nell'azione dei farmaci¹³².

Assumono rilevanza, quindi, nuove esigenze riguardanti la segretezza dei dati e l'eventuale comunicazione dei membri della famiglia che potrebbero avere gli stessi rischi.

Inoltre, una questione ricorrente è quella riguardante un futuro ulteriore utilizzo dei campioni biologici raccolti durante la sperimentazione.

Il problema etico e medico-legale è che al soggetto viene richiesto oltre ad un consenso specifico per lo studio attuale, anche un consenso generico ad un utilizzo successivo, dello stesso campione, per finalità sempre scientifiche non precisate ed in un tempo non determinato.

Tale modello di consenso "esteso" si contrappone al modello attuale del consenso "specifico" dato ai fini della ricerca indicata nel protocollo di sperimentazione.

¹³² Come rileva E. Sgreccia, *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65. Inoltre, si evidenzia che tale ricerca si divide in due grandi ambiti: la ricerca di base e la ricerca clinica. La prima si svolge prevalentemente in laboratorio (su molecole, geni, tessuti, microrganismi) e l'altra sull'individuo sano o malato. Anche per la preparazione del farmaco si ha una fase di ricerca di base e successivamente una fase clinica. (A. Bompiani, *Ricerca, Etica, Diritto e ricerca biomedica*, in F. Compagnoni (a cura di), *Etica della vita*, Alba, San Paolo, 1996, 26-307).

Il consenso c.d. "esteso", in grado di superare il modello tradizionale del consenso informato, sino a giungere ad accordi collettivi, può risultare importante per determinati obiettivi di ricerca ma ci deve essere un vero rapporto fiduciario tra pazienti e ricercatori.

Infatti, occorrerebbe spostare l'attenzione dalla modulistica per il consenso, al contenuto dell'informazione fornita.

4.2 *Consenso libero o "orientato"?*

Nelle sperimentazioni cliniche, considerata la "vulnerabilità" - psico-fisica se si tratta di pazienti e socio-economica se trattasi di volontari sani - vi è il rischio di strumentalizzazione, per obiettivi scientifici, delle persone partecipanti.

In particolare, quando i partecipanti sono dei volontari, sussiste il rischio di una "professionalizzazione", mentre la gratuità e la volontà solidaristica rappresentano la vera garanzia della libertà del consenso.¹³³

Un altro aspetto rilevante concerne la relazione interpersonale che si deve instaurare tra il ricercatore ed il soggetto partecipante alla sperimentazione.

¹³³ Come evidenziato nel Resoconto di I. Pirillo, del Convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*", tenutosi a Pavia, l'8 e 9 maggio 2009, pubblicato nella sezione a cura di R. Minacori di Medicina e Morale, 2009/6, pp. 1189 ss.

CONSIDERAZIONI FINALI

Il consenso informato¹³⁴ è istituto centrale di cui si trova traccia nella stessa evoluzione del rapporto medico-paziente, dal paternalismo¹³⁵ all'attuale alleanza terapeutica.

Attualmente sono molteplici le problematiche bioetiche, giuridiche e medico-legali legati al consenso informato¹³⁶.

Per quanto concerne il consenso del partecipante alla sperimentazione clinica, risultano diversi gli aspetti rilevanti.

Giova evidenziare che il prerequisito della ricerca sperimentale è la validità scientifica, che è strettamente connessa con la metodologia. Insieme alla validità, importanza assume anche il valore che la ricerca deve rappresentare in ordine alla scienza, la medicina e la società. Entrambi questi aspetti rilevano anche per giustificare la proporzionalità del rischio che si può chiedere ad un soggetto sano.

È importante soffermarsi anche sugli aspetti etici degli studi clinici randomizzati in quanto sono sempre più impiegati come base per le scelte cliniche¹³⁷.

¹³⁴ La letteratura sull'argomento è vastissima. Si possono richiamare tra i contributi più recenti: F. Viganò, *I presupposti di liceità del trattamento medico*, *Il corriere del merito*, 2009, 4, 345-349; D. Micheletti, *Attività medica: il fondamento legittimante*, *Studium iuris*, 2009, 4, 443-339; B. Salvatore, *Per uno studio sul consenso informato*, *Diritto e giurisprudenza*, 2009, I, 33-53; P. Piccialli, *Il consenso informato e la responsabilità del medico*, *Il corriere del medico*, 2009, 3, 303-308; M. Macilotti, *Consenso informato e biobanche di ricerca*, *Nuova giurisprudenza civile commentata*, 2009, 3, 153-165.

¹³⁵ M. Casini, C. Sarrea, *La consulenza genetica in Italia: problemi, regole di consenso informato, trattamento dei dati genetici e privacy*, in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1121-1152 evidenziano che «il paternalismo non era così inadeguato e privo di ragionevolezza come lo si è dipinto: si trattava piuttosto di una conseguenza prevedibile ed accettata dello squilibrio cognitivo ed operativo tra paziente e medico, oggi almeno in parte colmato. Almeno in parte, perché del tutto - e per fortuna - colmato non potrà essere mai: ed è proprio in questo squilibrio residuale, in questa asimmetria conoscitiva ed operativa, che rimane marcata l'idea stessa di competenza professionale.»

¹³⁶ M. Casini, C. Sarrea, *La consulenza genetica in Italia: problemi, regole di consenso informato, trattamento dei dati genetici e privacy*, in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1121-1152 rilevano che, per il medico, il consenso informato è divenuto una prassi burocratica e di mera medicina difensiva, mentre per il paziente, è un'incomprendibile molestia, che richiederebbe spiegazioni ed attenzione solo raramente prestate dalle due parti protagoniste della concreta prassi clinica.

¹³⁷ Pitt B., Julian D., Pocock S., *La sperimentazione clinica. Principi fondamentali*, 1998, pp. 111 e ss.

Le implicazioni etiche che coinvolgono lo sperimentatore e il singolo clinico responsabile dell'interpretazione dei dati e dell'applicazione dei risultati rilevano poiché la mancata integrità dei suddetti soggetti compromette sia la volontà dei pazienti a partecipare che degli sponsor a finanziare tali studi.

Vi è il pericolo che gli sperimentatori non seguano i criteri di inclusione ed esclusione del protocollo randomizzato e che possano includere pazienti ineleggibili con il rischio di compromettere la validità e l'interpretazione dei risultati.

Soprattutto si considera atto non etico quello di includere pazienti non eleggibili per aumentare la numerosità o perché si desidera fornire una terapia nuova e potenzialmente salvavita al paziente, che però viene esposto ad un rischio come anche l'interpretazione dei risultati dello studio in questione.

Tuttavia, la questione di natura etica che suscita maggiore interesse è il consenso informato, oggetto del presente lavoro.

Seppur la raccolta del consenso informato da parte di tutti i partecipanti allo studio clinico è una prassi standard, la firma del modulo da parte del paziente non garantisce che lo stesso abbia compreso la natura delle informazioni ivi contenute.

Infatti, i pazienti possono essere spinti a partecipare allo studio clinico da diverse pressioni manifeste o latenti, ma devono conoscere i potenziali benefici e i rischi correlati.

Vi sono però casi in cui il tempo di decisione è molto breve e il consenso informato è necessariamente sintetico.

Pertanto è importante che il modulo per il consenso informato sia ben vagliato per offrire la maggiore comprensibilità e a volte anche personalizzato a seconda del livello di scolarizzazione e di comprensione del soggetto cui si sottopone il foglio informativo.

Non solo. Occorre che lo sperimentatore verifichi che il contenuto del modulo sia compreso pienamente dal soggetto che si trova di fronte.

Inoltre, qualche autore ha suggerito di modificare la richiesta del consenso informato nel corso dello studio, in modo da fornire ai pazienti informazioni in relazione ai dati relativi alla sicurezza e al beneficio osservati dal comitato di monitoraggio, oppure fornire informazioni sui risultati di studi simili che si concludono, mentre lo studio in questione è in corso.

Ove durante il corso dello studio dovessero rendersi disponibili ulteriori informazioni, i partecipanti hanno il diritto anche di riconsiderare la propria partecipazione.

È essenziale insistere per il raggiungimento di una procedura rigorosa per l'acquisizione del consenso informato.

Come è stato affermato "*La potenziale efficacia di una terapia o di una nuova procedura sovente è eccessivamente esagerata dalla speranza e dall'ottimismo, così come dal desiderio di essere d'aiuto ai pazienti. I rischi, specialmente quelli di un nuovo farmaco, sono spesso sconosciuti e non completamente valutati.*"¹³⁸

E, dall'altro canto, i medici conoscendo sia gli effetti collaterali, i rischi potenziali e i costi del farmaco a che livello di beneficio o costo sarebbero disposti a usarlo.

Per quanto i medici non ritengano di dover modificare la pratica sulla base dei risultati derivanti di uno studio clinico, non ci si dovrebbe astenere dal condurre una sperimentazione.

Al momento di decidere il livello accettabile di rischio per un dato studio, spetta al comitato etico la valutazione dei potenziali costi e benefici, nonché il potenziale impatto sull'attuale pratica clinica e sulla società.

¹³⁸ Pitt. B., op. cit., p. 124

Occorre domandarsi se i risultati che si potranno avere sulla collettività giustificano il rischio nei confronti del paziente.

La sperimentazione è una libertà fondamentale che dovrebbe essere incoraggiata ed incentivata nel rispetto dei diritti della persona e del principio di uguaglianza di trattamento dei pazienti.

La sperimentazione clinica, in particolare, ha bisogno di regole giuridiche, pur nella consapevolezza che il diritto non può disciplinare pienamente ogni aspetto della moderna società tecnologicamente avanzata e multiculturale.

La sperimentazione clinica dovrebbe essere, quindi, il campo di un diritto leggero o debole, in grado di recepire la continua evoluzione delle problematiche scientifiche e di registrare i mutamenti della sensibilità sociale.

È noto che per arrivare ad un nuovo farmaco si aziona un'operazione complessa, caratterizzata da forte tecnicismo e da costi economici elevati.

Ci sono anni di studi, di prove e di verifiche, dietro la scoperta di un principio attivo di un farmaco che per arrivare alla migliore formulazione farmacologica occorre effettuare molteplici prove di laboratorio, test di verifica su animali ed, infine, la sperimentazione sull'uomo, su volontari sani prima e su pazienti poi.

La sperimentazione clinica sui malati è indispensabile, poiché l'effetto terapeutico può essere verificato solo sul paziente; solo così è possibile: verificare i rischi connessi all'uso del farmaco ed i benefici realizzabili con il suo impiego; verificare l'assenza di effetti dannosi, conoscere eventuali effetti collaterali; mettere a punto la posologia ovvero i dosaggi e le modalità d'impiego.

Le questioni giuridiche e medico-legali in materia si intrecciano con quelle bioetiche e morali.

La tematica del consenso assume una rilevanza particolare risultando una delle condizioni necessarie per configurare una legittima sperimentazione clinica sull'uomo ed, in particolare, sui soggetti ritenuti vulnerabili quali i pazienti che non sono in grado di prestare il loro consenso alla sperimentazione clinica, perché affetti da malattie che comportano il venir meno o lo scemare delle facoltà mentali o si trovino in condizione di coma profondo.

A partire dal Codice di Norimberga del 1949 che segna la nascita del principio del consenso informato nella sperimentazione clinica, la sperimentazione è legittima solo se è stato ottenuto il consenso informato della persona che decide liberamente di sottoporsi ad uno studio clinico.

Il consenso deve essere reso per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa specifica ed adeguata informazione sugli obiettivi, sui rischi, sui metodi e sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di ritirarsi in qualsiasi momento dalla sperimentazione¹³⁹.

Particolare tutela è riservata ai soggetti "vulnerabili", in particolare dei minori e degli incapaci per i quali la sperimentazione è ammessa solo per finalità preventive o terapeutiche a favore degli stessi, secondo il principio del "diretto beneficio".

Il consenso di chi non può consentire è una contraddizione in termini e nella realtà si presenta ogni giorno¹⁴⁰.

¹³⁹ Interessante la messa in evidenza dei "miti del consenso informato" da parte di Meisel A., Kuczewski M., in *Legal and ethical myths about informed consent*, Arch. Intern., Med. 1996, 156: 2521-2526, miti creati nella classe medica come ad esempio che: *la firma di un formulario di consenso costituisce consenso; si è ottenuto il consenso informato una volta cautelato il paziente sui rischi del trattamento; il consenso informato consiste nell'indicare al paziente tutte le opzioni possibili lasciando che scelga quella che più gli piace; il paziente non può emettere un consenso veramente informato dato che non può capire informazioni mediche complesse; i pazienti devono ricevere l'informazione, che lo vogliano o no; si può evitare di dare tutta o parte dell'informazione, se ciò può causare il rifiuto del paziente al trattamento*. Citato da Bignamini A.A., *Il consenso di chi non può consentire in sperimentazione clinica: etica e GCP a confronto*, in *Medicina e Morale*, 1999/6, p. 1087 ss.

¹⁴⁰ Così Bignamini A.A., *Il consenso di chi non può consentire in sperimentazione clinica: etica e GCP a confronto*, in *Medicina e Morale*, 1999/6, p. 1087 ss.

Nel vivace dibattito, si distingue tra consenso ad atti medici straordinari nell'emergenza e il consenso ad atti medici straordinari nella sperimentazione, inclusa ovviamente quella in emergenza, ma gli elementi che rendono eticamente accettabile e legalmente giustificato l'atto medico appaiono gli stessi.

Com'è stato evidenziato, la sperimentazione deve essere programmata ed attuata secondo idonei e corretti protocolli, legalmente accettabili ed eticamente giustificati, nel quadro della normativa vigente, e dopo aver ricevuto la preventiva approvazione del comitato etico indipendente.

Quest'ultimo è però un organismo di natura giuridica incerta che ha un ruolo importante poiché deve effettuare una serie di valutazioni in una materia complessa come la sperimentazione clinica.

Ma l'esistenza del principio del consenso informato¹⁴¹ non risolve tutte le complicazioni, soprattutto se la sperimentazione riguarda soggetti che non possono prestare validamente il consenso.

Può sussistere una problematica di bilanciamento concernente valori personalistici e solidaristici, legati alle necessità ed all'utilità della sperimentazione, in un'espansione dei confini della sperimentazione clinica sui soggetti che non sono in grado di prestare il consenso, mediante la predeterminazione di condizioni e procedure che consentono di controllare i processi di ricerca e la loro eticità, anche al di fuori del rispetto del principio del c.d. beneficio diretto.

Da ultimo, ad esempio, nell'ambito del Consiglio d'Europa, è in fase di elaborazione un Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti

¹⁴¹ Bignamini A.A., *Il consenso di chi non può consentire in sperimentazione clinica: etica e GCP a confronto*, in *Medicina e Morale*, 1999/6, p. 1090 ci si interroga se il consenso ha ancora un significato o non dovrebbe essere del tutto abolito. L'autore rileva che *la formalizzazione della procedura di consenso informato alla fine degli anni '40 è stata in parte una risposta alle atrocità naziste, ma non è stata introdotta senza contrasti. Si è poi consolidata in quanto recepiva da una parte l'affermarsi dell'approccio personalista alla responsabilità degli atti medici e dall'altra contrastava l'atteggiamento paternalistico predominante nelle relazioni medico-paziente.*

dell'uomo e della biomedicina nella ricerca biomedica, per dettare una nuova regolamentazione del caso di coloro che non sono in grado di prestare consenso alla ricerca.

L'interesse economico, infatti, può portare a sperimentazioni del tutto sganciate dal principio di beneficenza, ma intese al contenimento dei costi di farmaci già in uso, oppure ricerche importanti su malattie relativamente rare come la SLA, visto che vedono interessati poche centinaia di pazienti possono trovare difficoltà perché poco redditizie.

I farmaci costituiscono uno strumento essenziale a tutela della salute umana, intesa non solo come mancanza di malattia ma come stato di benessere fisico, mentale e sociale; per questo la sperimentazione sull'uomo è legittima ed insostituibile al fine di garantire il progresso della biologia e della medicina.

La ricerca bioetica deve rispettare quattro principi: *il principio di rispetto della persona* il quale richiede, innanzitutto, il coinvolgimento del soggetto e la protezione dei soggetti più deboli; *il principio di beneficenza* per il quale il rischio assunto con la sperimentazione deve essere ragionevole in relazione ai benefici attesi; *il principio di non maleficenza* secondo il quale la sperimentazione non deve arrecare danno al paziente in modo prevedibile ed impone scientificità del disegno di ricerca, adeguatezza delle strutture, competenza degli sperimentatori/ricercatori; ed, in ultimo, *il principio di giustizia* che richiede che vi sia un consistente valore sociale della ricerca, valutato non solo in relazione ai costi economici, ma alle complessive ricadute sociali, e richiede altresì che la ricerca sia condotta in modo non discriminatorio e nel rispetto dei principi di uguaglianza e giustizia distributiva.

Nella Carta costituzionale italiana sussiste un bilanciamento, fra il principio personalistico che vede nella persona umana un valore assoluto

non strumentalizzabile, e le istanze di natura collettivistica da cui nascono doveri di solidarietà.

Anche la disciplina comunitaria è garantistica, individua un ottimo punto di equilibrio fra esigenze della ricerca e tutela dell'individuo e non cede alla tentazione di ampliare gli orizzonti della ricerca a detrimento dei diritti umani. Per una tutela ottimale della salute, non devono essere eseguite sperimentazioni superate o ripetitive, all'interno della Comunità o in paesi terzi.

Senza dubbio, nella ricerca medica che coinvolge soggetti umani le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono prevalere sugli interessi della scienza e della società.

A livello sovranazionale, la c.d. Convenzione europea di Oviedo - la convenzione per la protezione dei diritti umani e della dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina: convenzione su diritti umani e biomedicina, ratificata con la legge 28 marzo 2001 n. 145 prevede il principio della priorità dell'essere umano (art. 2); del consenso libero informato e revocabile come regola generale (art. 5); del principio del beneficio diretto come regola d'intervento nei confronti di coloro che non possono prestare consenso ma sempre con l'autorizzazione del rappresentante legale (art. 6).

La ricerca scientifica non può essere intrapresa nei confronti delle persone che non possono prestare il consenso nei casi in cui sussistono metodi alternativi di ricerca su altri esseri umani, ovvero se i rischi siano sproporzionati rispetto ai potenziali benefici della ricerca; l'accettabilità etica del progetto, approvato da un comitato indipendente è un'altro requisito importante.

Il comitato etico in materia di sperimentazione clinica assume un ruolo sempre crescente, che ne mutano la natura giuridica, spostando questo

organismo nel novero delle vere e proprie autorità amministrative, connotate da una certa indipendenza.

Il comitato etico opera, quindi, nell'ambito di un preciso procedimento amministrativo, che inizia con la domanda di parere al comitato e si conclude con l'assenso o le obiezioni motivate della struttura sanitaria.

L'oggetto della valutazione del comitato etico è attualmente disciplinato dall'art. 6 comma 2 del d.lgs. n. 211 del 2003 e coinvolge anche il c.d. rationale della sperimentazione ossia le informazioni di base dello studio clinico di cui il comitato etico deve valutare pertinenza e rilevanza, ossia plausibilità complessiva dell'ipotesi di partenza, dell'obiettivo perseguito e dell'impianto generale della ricerca.

Nell'ambito di tale procedimento amministrativo assume concretezza la garanzia della tutela dei diritti della persona vulnerabile, del malato, del morente, la speranza di vita, il diritto alla vita, garantito dalla capacità degli operatori di vivere la ricerca secondo le movenze che il diritto e l'etica le hanno assegnato a tutela dell'uomo.

È utile ricordare che negli Studi di fase I, il farmaco viene assunto per la prima volta da esseri umani per verificare il meccanismo d'azione e per raccogliere i dati preliminari sull'efficacia, sullo schema di dosaggio e sugli eventuali effetti collaterali. Il composto viene somministrato, quindi, ad un piccolo gruppo di volontari sani o di pazienti (da 20 a 80). Negli studi di fase II, il farmaco viene somministrato a un gruppo più ampio di soggetti (da 100 a 600) con l'obiettivo di valutarne l'efficacia e il profilo di sicurezza, e determinare con più precisione la dose terapeutica e la frequenza di somministrazione.

Negli studi di fase III, il farmaco viene somministrato ad un numero ancora maggiore di pazienti (da 1000 a 4000) in modo da confermare i dati

sull'efficacia, avere una panoramica più dettagliata sugli effetti collaterali e confrontarlo con i trattamenti già in uso per la stessa patologia.

In tutti gli studi, *“il consenso volontario del soggetto è assolutamente necessario”*, a partire dal Codice di Norimberga (1947). Prima che il soggetto sia sottoposto a sperimentazione è necessario acquisirne il consenso libero, specifico ed informato.

«Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale [...] la persona deve [...] esercitare il libero arbitrio senza l'intervento di alcun elemento coercitivo, inganno, costrizione, falsità [...] deve avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della situazione in cui è coinvolto, tali da metterlo in posizione di prendere una decisione cosciente e illuminata». (Codice di Norimberga 1947)

Il consenso informato è, però una forma imperfetta di tutela del soggetto e non costituisce una garanzia sufficiente di eticità e non esime il Comitato Etico dalla necessità di una valutazione globale della sperimentazione e di tutti gli aspetti rilevanti anche dal punto di vista della validità scientifica.

Dall'altro canto, il consenso informato è una condizione imprescindibile e necessaria all'inclusione dei soggetti in una sperimentazione, ed è uno degli elementi più importanti nella costruzione della *“alleanza terapeutica”* tra medico/sperimentatore e paziente/partecipante. Quando il processo del consenso informato si svolge correttamente i partecipanti alla sperimentazione sono generalmente più soddisfatti per le informazioni ricevute e mostrano una maggiore *compliance* con le procedure della sperimentazione stessa.

Giova rilevare che il problema sostanziale riguardante l'informazione del soggetto e l'emissione del consenso è ben distinto dal problema della documentazione del consenso che ha, viceversa rilievi medico-legali.

Un aspetto particolarmente delicato negli studi clinici è rappresentato dall'informazione destinata ai pazienti al momento del consenso informato.

Il soggetto non acconsente a ciò che gli viene detto – e tanto meno a ciò che è scritto – ma a ciò che capisce.

I soggetti partecipanti, per poter esprimere un consenso informato devono essere informate degli obiettivi, metodi, rischi e benefici delle ricerche e delle sue alternative; devono comprendere le informazioni ricevute e le loro conseguenze per la propria situazione clinica; devono poter scegliere volontariamente e liberamente se partecipare.

Come già ribadito, il consenso informato merita particolare attenzione quando la ricerca coinvolge popolazioni cosiddette vulnerabili, come gli adulti incapaci e i bambini. Nella conduzione di sperimentazioni oncologiche di fase I si raccomanda una particolare cautela nel calcolo di rischi e benefici. In particolare si raccomanda di: selezionare i pazienti partecipanti per i quali si sono esaurite le opzioni terapeutiche, ma non giunti ad una fase tale da renderli incapaci di esprimere il consenso; diminuire il numero di soggetti che ricevono i dosaggi inferiori del farmaco ad esempio includendo coorti meno numerose, dosaggi iniziali più elevati, schemi di aumento del dosaggio più rapidi, e aumenti del dosaggio intra-paziente e tra pazienti; prestare particolare attenzione nel momento del consenso informato, per evitare il cosiddetto fraintendimento terapeutico ovvero la convinzione errata di molti pazienti di poter trarre un beneficio diretto dalla partecipazione ad una sperimentazione che è un elemento problematico della sperimentazione.

L'incapacità dei soggetti di distinguere gli obiettivi della ricerca dai suoi potenziali benefici rischia di compromettere il consenso informato.

Se i partecipanti attribuiscono ingiustamente un intento terapeutico alla ricerca, è anche più probabile che sottovalutino i rischi o sopravvalutino i benefici della ricerca stessa.

Per acquisire il consenso possono essere adottati fogli informativi appropriati per la fase I che indichino esplicitamente che si tratta di una sperimentazione di fase I, finalizzata ad individuare eventuali eventi avversi, e che non sono attesi benefici.

Si deve cioè evitare di alimentare illusorie attese, avendo allo stesso tempo cura, in un difficile equilibrio, di non scoraggiare il paziente soffocando ogni speranza. Si deve esplicitare il fatto che le dosi potrebbero determinare effetti terapeutici e che corrispondono in genere a dosi tossiche, che possono comportare rischi gravi.

Attualmente i fogli informativi per gli studi di superiorità e per quelli di non inferiorità / equivalenza sono formulati allo stesso modo.

Tuttavia i due tipi di studi hanno obiettivi diversi. Pertanto è improprio, anche sotto il profilo etico servirsi della stessa “formula” di consenso informato.

Il processo del consenso informato non è privo di difficoltà.

Firmando il consenso informato il paziente esprime il proprio accordo a partecipare al trial e conferma di aver compreso gli obiettivi e i rischi della partecipazione. Tuttavia, la comprensione potrebbe essere fittizia: non sempre firmare un consenso informato equivale ad aver compreso le informazioni ricevute.

I pazienti possono avere una comprensione incompleta o inesatta di argomenti rilevanti per la loro decisione.

Le ricerche empiriche mostrano che la comprensione dei partecipanti è spesso associata con il livello di istruzione, la presenza di un infermiere durante il colloquio, la lettura accurata del foglio informativo e il tempo avuto a disposizione per decidere se partecipare o meno.

Il foglio informativo è un elemento fondamentale della procedura ed è il documento di riferimento essenziale per lo scambio di informazioni tra partecipante e ricercatore.

Ancora, si deve ricordare che, indipendentemente dalla qualità e comprensibilità del foglio informativo, la comunicazione diretta tra medico sperimentatore e paziente partecipante è un momento di scambio insostituibile.

Nei trial clinici, la semplificazione e la chiarezza del foglio informativo si associano con una diminuzione dell'ansia dei partecipanti per il consenso informato e con una maggior soddisfazione per le informazioni ricevute.

Per questi motivi le istituzioni sanitarie e le organizzazioni professionali raccomandano di redigere questi documenti in modo chiaro e sintetico.

Il colloquio tra medico e paziente è sicuramente il momento di scambio più importante nel processo del consenso informato.

Il medico sperimentatore dovrebbe incoraggiare il potenziale partecipante a leggere e rileggere il foglio informativo e altri materiali, se presenti, e a discuterne con altre persone prima di firmare il consenso.

Ciò potrebbe richiedere un intervallo temporale anche prolungato tra la descrizione dello studio e la firma del consenso informato.

Il consenso informato che, una volta sottoscritto, acquisisce il valore di atto giuridico, potrebbe essere considerato come un passaggio obbligatorio, sbrigativamente risolvibile, per iniziare il percorso sperimentale, ma in realtà è la conclusione del primo percorso collaborativo del sanitario con il paziente arruolabile nello studio clinico.

Il compito dell'operatore sanitario che propone una sperimentazione non è unicamente quello di tutela della salute ma, principalmente, di tutela della dignità della persona.

La sperimentazione coincide generalmente con la verifica sperimentale dell'efficacia e della tollerabilità dei farmaci, o dei trattamenti, sull'uomo, con l'obiettivo di arrecare beneficio alla salute di chi si

sottopone alla ricerca, ma di conseguenza anche nell'interesse dell'intera collettività.

Il diritto alla terapia è parte integrante del diritto alla salute, un diritto umano fondamentale, indipendente da sesso, età, credo religioso, convinzioni politiche, etnia e ceto di appartenenza.

Tuttavia sussistono delle differenze di genere che emergono nel modo in cui le patologie si manifestano, si sviluppano, vengono curate.

Occorre quindi, affermare un nuovo approccio medico, che pone in relazione la salute e il rischio di patologia con i differenti ruoli sociali, culturali ed economici determinati dal *genere* e anche nella sperimentazione di nuovi farmaci.

L'avanzamento della ricerca ha confermato che la salute umana è strettamente legata agli aspetti che costituiscono il "genere" e che uomini e donne non differiscono solo sessualmente. In particolare, il decorso delle patologie e la risposta alle cure farmaceutiche variano sensibilmente tra uomini e donne: pur essendo soggetti alle medesime patologie, la diversa appartenenza di genere determina sintomi, progressione e decorso delle patologie molto diversi tra loro.

Il genere condiziona non solo la patologia, ma anche le terapie, e influenza sia il percorso dei farmaci all'interno dell'organismo umano sia il loro meccanismo d'azione.

Sebbene le donne consumino circa il 40% di farmaci in più rispetto agli uomini e nonostante la differente risposta alle terapie farmacologiche e gran parte dei nuovi farmaci venivano testati solo sugli uomini e molti principi attivi non sono mai stati sperimentati sulla popolazione femminile.

In Italia, secondo i dati dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), la popolazione femminile è del tutto assente nelle sperimentazioni dei farmaci di Fase I, che servono a capire se le nuove molecole sono sicure e quale potrebbe essere il loro meccanismo d'azione, e quasi del tutto esclusa da

quelle di Fase IV, cioè le analisi condotte sui pazienti dopo che il farmaco è stato messo in commercio; mentre, negli USA le donne sono obbligatoriamente inserite nei trial clinici e la Food and Drug Administration americana (FDA) ha istituito un ufficio che si occupa specificamente della salute delle donne e della loro partecipazione agli studi.

BIBLIOGRAFIA

- AGNINO F., *Il consenso informato al trattamento medico-chirurgico, profili penalistici e civilistici.*, Italedizioni, Torino, 2006.
- AICARDI N., *La Sanità*, in S. Cassese (a cura di), *Trattato di diritto amministrativo. Diritto amministrativo speciale*, Tomo I, II ed., Milano, 2003, 657,
- ALBEGGIANI F., *Profili problematici del consenso dell'avente diritto.*, Milano, 1995.
- ALFANO A., *La comunicazione della salute nei servizi sanitari e sociali.*, Il Pensiero Scientifico, 2001.
- ALTAVILLA A., QUARANTA R., DELL'ERBA A., *La libertà di disporre del proprio corpo: diritto fondamentale sancito nelle convenzioni internazionali.*, Med. Leg. Quad. Cam., XXVI, n. 1, 2004, p. 189.
- ALTAVILLA, Voce *Consenso dell'avente diritto.*, in Noviss. Dig. IV, Torino, 1960, 115.
- AMBROSETTI F., PICCINELLI M., PICCINELLI R., *La responsabilità nel lavoro medico d'équipe, profili civili e penali.*, UTET, Torino, 2003.
- ANDREOLI C. ed altri, *Il consenso informato nella diagnostica per immagini in urgenza ed in elezione.*, in Zacchia, XXV, ottobre – novembre 2007, fasc. 4, p. 387 ss.
- ANTISERI D., *La politica della ricerca biomedica: valori e priorità*, Medicina e Morale, 2003/1, 11-65.
- ANTOLISEI, *Diritto penale.*, Milano 1997, p. 283.
- ANTOLISEI, *Manuale di diritto penale, parte generale.*, 16" ed., Milano, 2003, 317;
- App. Genova 05.04.1995, in Danno e Resp., 1996, 215.
- App. Milano 02.05.1995, in Foro It., 1996, I, 1418.
- APPENDINO E., CALDARARO M., FIORDALISI D., GATTO S., NIZZA V., *Responsabilità civile e penale e cartella clinica nell'attività medico chirurgica.*, Giappichelli, Torino, 2006.
- Archivio Responsabilità Civile., 1968, 907.

- AZZONI G., *Consenso informato nelle sperimentazioni cliniche: la necessità di un equilibrio tra diritti configgenti.*, Relazione al Convegno organizzato dalla Direzione scientifica e dal Comitato di Bioetica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (Pavia) su: *Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche.*, Pavia, 8-9 maggio 2009.
- BARBER B., *The Ethics of Experimentation*, «Scientific American», 234 (1976), pp. 25-31.
- BARNI M., *Bioetica, deontologia e diritto per un nuovo codice professionale del medico.*, Giuffrè, Milano, 1999.
- BARNI M., *Diritti-Doveri. Responsabilità del medico. Dalla bioetica al biodiritto*, Giuffrè, Milano, 1999.
- BARNI M., *La sperimentazione sull'uomo nei suoi aspetti medico-legali*, «Riv. ENPAS», 1(1964).
- BARNI M., SANTOSUOSSO A., *Medicina e Diritto*, Giuffrè, Milano, 1995.
- BEALICHAMP T.L. - WALTERS L.R. (eds.), *Contemporary Issues in Bioethics*, Paris: *Biomedical Research*, Belmont, Wadsworth 1982, pp. 503-611.
- BENINCASA F., *Il contratto di Partnership tra Medico e Paziente* Relazione al 14° Congresso CSERMEG, Rimini, 2001.
- BETTIOL-PETTOELLO MANTOVANI, *Diritto penale.*, Padova 1986.
- BIANCA C.M., *Dell'inadempimento delle obbligazioni*, in *Commentario al codice civile.*, Scialoja-Branca, Zanichelli, Bologna, 1993.
- BIGNAMINI A.A., "Il consenso di chi non può consentire in sperimentazione clinica: etica e GCP a confronto.", in *Medicina e Morale*, 1999/6, pp. 1087-1105;
- BIGNAMINI A.A., "La sperimentazione oncologica: misurazione di efficaci e sicurezza per il cancro avanzato.", in *Medicina e Morale*, 2006/6, pp. 1163-1187;
- BIGNAMINI, *La sperimentazione oncologica*, in *Medicina e Morale*, 2006/6, p. 1174.
- BILANCETTI M., *Il consenso informato: prospettive nuove di responsabilità medica.*, in VETTORI G., (a cura di), *Il danno risarcibile.*, II, Cedam, Padova, 2004.
- BILANCETTI M., *La responsabilità penale e civile del medico.*, Cedam, Padova, 2001.
- BILANCETTI M., *La responsabilità penale e civile del medico.*, Cedam, Padova, 2006.

- BILANCETTI M., *Le conseguenze di rilevanza penale e civile del consenso invalido. Il consenso informato: un continente ancora da esplorare?.*, in Riv. It. Med. Leg., XXV, 2003, 31.
- BOISSEL J-P, GUEYFFIER F, HAUGH M., *Response to «Inclusion of Women and Minorities in Clinical Trials and the NIH Revitalization Act of 1993 - The perspective of NIH Clinical Trials».* *Controlled Clin Trials* 1995, 16: 286-8.
- BOISSEL J-P, LEIZOROVICZ A, GILLET J., *Comparison of treatments with different set of eligibility criteria: example of P.RE.COR trial.* *Controlled Clin Trials* 1985; 6: 225-6.
- BOISSEL J-P., *The impact of clinical trials on the practice of medicine.* *Controlled Clin Trials* 1989; 10: 120S-34S.
- BOMPIANI A., *Informazione e consenso all'atto medico.*, Rivista Italiana Medicina Legale I, 1993.
- BOMPIANI A., *La sperimentazione clinica dei farmaci: stato attuale del problema normativo e proposte di riforma*, «Medicina e morale», 2 (1982), pp. 95-134.
- BORDON R., *Il favor patientis della giurisprudenza.*, sul sito www.personaedanno.it.
- BUCELLI C., DI LORENZO P., POLICINO F., *Il consenso informato: aspetto medico-legali e riflessioni su possibili limiti in oncologia.*, in Med. Leg. Quad. Cam., XXIV, 2002, n. 3, p. 759.
- CADOPPI-CANESTRARI (a cura di), *Casi e materiali di diritto penale*, parte speciale., Milano, 2003, II, 92;
- CALCAGNI C., MEI E., *Sul diritto del consenso all'atto medico.*, in Zacchia, XII, ottobre – dicembre 1994, fasc. 4, p. 375.
- CALCAGNI C., *Problematiche in tema di consenso del minore.*, in Zacchia, 2003, XXI, fasc. 4, p. 325.
- CALOIRO G., Spagnolo A.G., *"Relazione medico-paziente: una lezione dai medici diventati pazienti."*, in Medicina e Morale, 2007/1, pp. 215-218;
- CANAVACCI L., *I confini del consenso. Un'indagine sui limiti e l'efficacia del consenso informato.*, C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1999.
- CAPLAN AL., *Consent to randomised treatment.* *Lancet* 1982; II, 164.
- CARBONE, *L'informazione sulle possibili anestesi e sui relativi rischi*, in *Danno e responsabilità.*, 1997, 2, 183.
- CARDON P.V. et al., *Injuries to Research Subjects. A Survey of Investigators*, «N. Engl. J. Med.», 295 (1976), pp. 650-654.

- CARNELUTTI, *Il danno e il reato.*, 1926, p. 116;
- CARUSO, *Il trattamento medico-chirurgico arbitrario tra «lettera» della legge e «dimensione ermeneutica» del fatto tipico.*, in *Indice pen.*, 2003, 1013 ss.
- CASAVOLA F.P., dai Comitati di Etica Italia - Comitato Nazionale per la Bioetica, *"La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza."*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 815-829;
- CASAVOLA F.P., dai Comitati di Etica Italia - Comitato Nazionale per la Bioetica, *"Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità."*, in *Medicina e Morale*, 2009/5, pp. 982-991;
- CASAVOLA F.P., dai Comitati di Etica Italia - Comitato Nazionale per la Bioetica, *"La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza."*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 815-829;
- CASINI M., *Il rifiuto anticipato delle cure "salvavita" è uguale al rifiuto attuale?*, in *Medicina e Morale*, 2006, n. 6, p. 1205.
- CASINI M., SARTEA C., *"La consulenza genetica in Italia: problemi, regole di consenso informato, trattamento dei dati genetici e privacy."*, in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1121-1152;
- Cass. 14 novembre 1996, Franciolini.
- Cass. Civ. 13 aprile 2007, n. 8826.
- Cass. Civ. Sez. I, 16 ottobre 2007.
- Cass. Civ. Sez. III, 28 novembre 2007.
- Cass. Civ., Sez. m, 15 settembre 2008, n. 3480.
- Cass. Civ., Sezioni unite, sentenza n. 26972/2008.
- Cass. Civ., Sezioni unite, sentenza n. 577/2008.
- Cass. n. 1132 del 1976.
- Cass. n. 3122 del 2002.
- Cass. n. 4394 del 1985.
- Cass. n. 5444 del 2006.
- Cass. n. 7027 del 23.5.2001.
- Cass. n. 9085 del 2006.
- Cass. n. 9085 del 2006.
- Cass. n. 9374 del 1997, in *Resp. Civ. Prev.*, 1998, 98.

- Cass. Pen., 2002, 2041, nota di IADECOLA.
- Cass. Pen., 2002, p. 517, nota di IADECOLA.
- Cass. Pen., sentenza n. 37077 del 2008.
- Cass. Pen., Sez. I, 12 agosto 1998, n. 9326.
- Cass. Pen., XLII, 2002, p. 1346.
- Cass. S.U., 26 febbraio 1972, Marchese.
- Cass. sentenza n. 13533/2001.
- Cass. sez. IV, 24 giugno 2008 – 30 settembre 2008, n. 37077.
- Cass. sez. V., 8 ottobre 2008, n. 38345.
- Cass., 26 marzo 1981, n. 1773.
- Cass., Pen. S.U., 18 dicembre 2008 – 21 gennaio 2009, n. 2437.
- Cass., sez. IV, 16 gennaio 2008 – 14 marzo 2008, n. 11335.
- Cass., sez. IV, 4 marzo 2009 – 11 marzo 2009, n. 10819.
- Cass., sez. V, 11 settembre 2008 – 11 dicembre 2008, n. 45801.
- Cass., sez. V, 21 aprile 1992 – 13 maggio 1992, n. 5639.
- Cass., sez. VI, 14 febbraio 2006 - 4 aprile 2006, n. 11640 r. 233851.
- Cassazione Civile, 25 novembre 1994, n. 10014.
- Cassazione Civile, n. 11316 del 21 luglio 2003.
- Cassazione civile, n. 1950/1967.
- Cassazione civile, sez. III, 15 gennaio 1997, n. 364, Scarpetta c. Usl n. 12 Ancona.
- Cassazione Civile, Sez. III, 16 maggio 2000, n. 6318.
- Cassazione Civile, Sezione III, 6 dicembre 1968, n. 3906.
- Cassazione civile, Sezione III, 6 ottobre 1997, n. 9705.
- CASSAZIONE PENALE - SEZIONE IV, *Sentenza 9 marzo - 12 luglio 200J*, Diritto e Giustizia 2001, 30: 28-37.
- CASSAZIONE PENALE - SEZIONE IV, *Sentenza 9 marzo - 12 luglio 200J*, Diritto e Giustizia 2001, 30: 28-37.
- Cassazione penale, sez. I, 29 maggio 2002, n. 26446, Volterrani.
- Cassazione penale, sez. II, 22 gennaio 1988, Zanardi.
- Cassazione penale, sez. IV, 27 marzo 2001, n. 731, Cicarelli.
- Cassazione penale, sez. IV, 7 novembre 1978, Ciccone.
- Cassazione penale, sez. IV, 9 marzo 2001, n. 28132, Barese.
- Cassazione penale, sez. IV, II luglio 2001, n. 1572, Firenzani.
- Cassazione, sentenza n. 5444 del 14 Marzo 2006.

- Cassazione, sentenze n. 8827/03 e n. 8828/03.
- CATTORINI P., *Comitati di bioetica e sperimentazione clinico-farmacologica*, in AA.VV., *I comitati di bioetica*, Orizzonte Medico, Roma 1990, pp. 197-217.
- CATTORINI P.-MORDACCI R., *Strategie per la ricerca clinica su AIDS e infezione da HIV. La proposta di un gruppo di lavoro statunitense*, «Medicina e Morale», 5 (1991), pp. 819-839.
- CAVASINO E., *La flessibilità del diritto alla salute*, in Quaderni Nuove autonomie, Editoriale scientifica, Napoli, 2012.
- CAVE BONDI G., LUNARDI L., *Rilevanza (penale e civile) della violazione del consenso informato nella più recente giurisprudenza delle Sezioni Unite.*, Zacchia, 2009, 2, p. 113 ss.
- CHABAS F., *La responsabilità delle strutture sanitarie per difetto di organizzazione.*, in Resp. civ. prev., 2001.
- CHERUBINI M.C., *Tutela della salute e c.d. atti di disposizione del proprio corpo.*, in BUSNELLI F.D., BRECCIA U., *Tutela della salute e diritto privato.*, Giuffrè, Milano, 1978.
- CHINDEMI D., *La responsabilità della struttura sanitaria pubblica e privata.*, in Sanità pubblica e privata, fasc. 2, 2006.
- CICERONE M., *"L'arruolamento dei pazienti: punto cruciale in un protocollo di ricerca."*, in Medicina e Morale, 2007/3, pp. 641-643;
- CICERONE M., commento del Decreto 12 maggio 2006 Ministero della Salute, *"Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali."*, in Medicina e Morale, 2006/3, pp. 593-603;
- CICERONE M., Spagnolo A.G., *"Cosa pensano i ricercatori dei Comitati Etici."*, in Medicina e Morale, 2006/6, pp. 1253-1255;
- CICERONE M., Spagnolo A.G., *"La "Paura della morte" può influenzare le decisioni mediche."*, in Medicina e Morale, 2007/2, pp. 427-432;
- CICERONE M., SPAGNOLO A.G., *"Ruolo dei Comitati Etici nel monitoraggio delle sperimentazioni."*, in Medicina e Morale, 2007/2, pp. 425-427;
- CICERONE M., SPAGNOLO A.G., *"Sperimentazione farmacologica e donne in età fertile."*, in Medicina e Morale, 2005/3, pp. 667-670;

- CINCOTTA D., CINCOTTA A., "Brevi riflessioni su sperimentazione di farmaci tra medicina, sanità e decreti-legge.", in *Tagete*, 1/1998, pp. 47-62;
- CLARICH M., MATTARELLA B.G., *L'Agenzia italiana del farmaco* in G. Fiorentini (a cura), *I servizi sanitari in Italia*, Bologna, 2004, 263;
- *Code of federal regulations, Protection of Human Subjects/Informed Consent/Standards for Institutional Review Boards for Clinical Investigations, etc.*, Food & Drug Administration, 21 CFR, Parts, 50, 56, 312, January 27, 1981.
- *Codice di Deontologia medica* (1998), della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri (FNOMceo);
- COLLET J-P, BOISSEL J-P, VALIDATA Group. *Sick population-treated population: thè need for a better definition*. *Eur J din Pharmacol* 1991; 41: 489-91.
- COMITATI DI BIOETICA, COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (Italia), *Informazione e consenso all'atto medico.*, *Medicina e Morale*, 6, 1180, 1992.
- COMITATO DI BIOETICA DELL'UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE, Documento n. 6 *Autonomia del paziente e responsabilità del medico: a proposito della c.d. "carta dell'autodeterminazione"*., in *Medicina e Morale*, 2000, n. 2, p. 385.
- COMITATO NAZIONALE BIOETICA, *Informazione e consenso all'atto medico.*, Società e Istituzioni, 20 giugno 1992.
- COMITATO NAZIONALE BIOETICA, parere su *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 815
- COMORETTO N., SPAGNOLO A.G., "L'etica della sospensione anticipata dei trials clinici: quale protezione per i pazienti?", in *Medicina e Morale*, 2007/1, pp. 212-215;
- CONSULTA DI ETICA, SEZIONE DI ROMA, *Proposta di legge sul consenso informato e suìe direttive anticipate* (approvala dall'Assemblea dei soci in data 14.3.1998 e dal Direttivo in data 27.4.1998), *Bioeliea* 1998, 2; 313-314.
- CONTI A., DELBON P., "La sperimentazione in soggetti in coma: problematiche etiche e giuridiche.", in *Medicina e Morale*, 2005/2, pp. 385-397;
- CONTI A., DELBON P., *La volontà del minore nel processo di formazione del consenso informato in alcuni trattamenti sanitari.*, in *Difesa sociale*, LXXXII, n. 6, 2003.

- Convegno Internazionale su: *Nuove strategie per farmaci orfani*, Roma, 8-9 marzo 1985, Rendiconti dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL. Memorie di Scienze Fisiche e Naturali. Serie v, voi. 10, PT II, 1986.
- *CONVENZIONE D'OVIEDO*, L'art. 5 (Regola generale) *Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina*, 19 novembre del 1996;
- CORATELLA C., *La responsabilità penale del medico.*, Giuffrè, Milano, 2006.
- Corte Cost. 23 dicembre 2008, n. 438.
- Corte d'Appello di Milano, 18 aprile 1939.
- CRISCUOLO D., *Definizione dei termini utilizzati nella «GoodClinicalPractice»*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, pp. 105 ss.
- D'AURIA M., *Consenso, informazione e responsabilità medica*, in *Corr. mer.*, 2006, fase, 12, 1365 ss.;
- DE CAPRIO I., PROCLOMO R., RICCI P., DI PALMA A., BOVE A., *Consenso informato e decadimento cognitivo.*, Riv. It. Med. Leg., 20, 901, 1998.
- DE PIETRO O., *Il consenso dell'avente diritto e il consenso del paziente.*, Martinucci, Napoli, 1988.
- *Decreto legislativo n. 776/92*. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 40 - Sene generale, pp. 5-25 (18.2.1992).
- DEL VECCHIO S., GAGLIARDI D., BERTINI L., *Il consenso dell'avente diritto e le altre cause di giustificazione nella riforma del Libro I del codice penale. Le implicazioni medico-legali.*, in *Jura Medica*, n. 1, 1997, X, p. 33 ss.
- DELOGU *Teoria del consenso dell'avente diritto.*, Milano 1936, p. 192.
- DI LUCA N. M., *Il consenso ai trattamenti sanitari.*
- Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001, Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee, 1 maggio 2001, L121, 34-44.
- *Direttiva del consiglio delle Comunità europee n. 86/609/CEE*. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee n. L358, pp. 1-28 (18.2.1986).
- *Documento sulla sperimentazione animale*, CNR, Commissione di Bioetica - Ufficio Pubblicazioni e Informazioni Scientifiche del CNR, Roma 1992.

- DOMENIGHETTI G., *Medicina delle prove di efficacia e informazione agli utenti* in: Liberati, *La medicina delle prove di efficacia.*, Pensiero Scientifico, Roma, 1997.
- ELWOOD PC, COCHRANE AL, BURR ML, SWETNAM PM., *A randomized controlled trial of acetyl-salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction.* Br Med J 1974, i: 436-40.
- EMANUEL E.J., EMANUEL L.L., *Four models of the physician-patient relationship.*, Journal of American Medical Association, 1992, 267 (16) pp. 2221-26.
- ERMINI M., *Il consenso informato tra teoria e pratica.*, In Medicina e Morale, 2002, n. 3, p. 493.
- EUSEBI L., *Criteriologie dell'intervento medico e consenso.*, in Riv. It. Med. Leg., 2008, n. 6, p. 1227.
- EUSEBI L., *Il diritto penale di fronte alla malattia.*, in Medicina e Morale, 2001, n. 5, p. 905.
- EUSEBI L., *Sul mancato consenso al trattamento terapeutico: profili giuridico-penali.*, Riv. It. Med. Leg., 1995, 3, 727.
- FACCI G., *La Responsabilità Civile.*, Utet, 2008, 5, p. 462.
- FACCI G., *Violazione del dovere di informazione da parte del sanitario e risarcimento del danno*, in *Resp. civ. prev.*, 2006, 41;
- FALLANI M., *La facoltà di curare.*, Atti del XXIII Congresso SIMLA, Bergamo, 1972.
- FEBI E., BALLA M.P., *Informazione e consenso nel nuovo codice di deontologia medica.*, Jura Medica, 2007, n. 2, XX, p. 289.
- FERRANDO, *Chirurgia estetica, consenso informato del paziente e responsabilità del medico.*, in *Nuova giur. civ.*, 1995, I, 937;
- FIANDACA G., *Luci ed ombre della pronuncia a sezioni unite sul trattamento medico-chirurgico arbitrario.*, Il Foro Italiano, Giurisprudenza penale, 2009, p. 305 ss.
- FIANDACA G., MUSCO E., *Diritto penale. Parte generale.*, Zanichelli, Bologna, 2007.
- FILIBERTI A., BELLOTTO M., *Consenso informato: basi psico-sociali.*, Medicina e Morale, 1, 41, 1990.
- FINESCHI V., *Il rapporto medico-paziente: consenso, informazione e segreto.*, in *Trattato di medicina legale e scienze affini a cura di Giusto Giusti*, Cedam, Padova, 1998.

- FIORETTO B., *La natura giuridica della responsabilità del medico.*, sul sito www.iureconsult.com.
- FIORI A., "Il consenso informato: una finzione legale?", in *Medicina e Morale*, 2010/3, pp. 329-333;
- FIORI A., BOTTONE E., D'ALESSANDRO E., *Quarant'anni di giurisprudenza della Cassazione nella responsabilità medica.*, Cedam, Padova, 2000.
- FIORI A., *Medicina legale della responsabilità medica.*, Giuffrè, Milano, 1999.
- FIORI A., *Per un riequilibrio tra dovere di globale beneficalità nella prassi medica ed esigenze del diritto in tema di consenso informato.*, Riv. It. Med. Leg., 6, 1143, 1998.
- FIORI A., SGRECCIA E., SPAGNOLO A.G., "Farmacogenetica e Farmacgenomica: aspettative e questioni etiche.", in *Medicina e Morale*, 2002/5, pp. 819-866;
- FONAGY, P. , LEIGH T., STEELE M, STEELE H, KENNEDY R, MATTOUN G, TARGET M, GERBER A: *The relationship of attachment status, psychiatric classification, and response to psychotherapy.*, in *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996; 64:22-31.
- FRANCONI A., CATALANO C., CIPOLLONI L., FRANCONI L., *Consenso informato nell'impiego dei m.d.c. per via iniettiva.*, in *Zacchia*, Luglio – Settembre 1999, fasc. 3, p. 229.
- FRATI P., FINESCHI V., *Rifiuto delle terapie tra autodeterminazione del paziente e ruolo di garanzia del medico.*, in "Le direttive anticipate del malato" a cura di CATTORINI P., Masson, Milano, 1999.
- FRATI P., FROLDI R., CINGOLANI M., *Il difficile contemperamento fra libertà di cura e autodeterminazione del paziente.*, in *Zacchia*, Luglio – Settembre 2001, fasc. 3, p.193.
- FRATI P., MONTANARI VERGALLO G., DI LUCA M.N., *Il diritto di autodeterminazione del paziente alla luce del recente codice di deontologia medica.*, in *Zacchia*, 2007, Vol. XXV, fasc. 3, p. 191.
- FREEDMAN B., *Equipose and thè ethics of clinical research.* N Engl J Med 1987; 317: 141-5.
- FREEDMAN LS, SIMON R, FOULKES MA, ET AL., *Inclusion of Women and Minorities in Clinical Trials and thè NIH Revitalization Act of 1993 - The perspective of NIH clinical trialists.* *Controlled Clinical Trials* 1995; 16:277-85.

- FRIEDMAN LMI, FURBERG CD, DEMETS DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. Boston: John Wright, 1981.
- FUCCI S., *Informazione e consenso nel rapporto medico-paziente. Profili deontologici e giuridici.*, Ed. Masson, Milano, 1996.
- G.i.p. Trib. Palermo 31 gennaio 2000.
- GALLISAI PILO, *Consenso dell'avente diritto.*, in Digesto pen., III, 1989, p. 81.
- GALLO C, PERRONE F, DE PLACIDO S, GIUSTI C., *Informed versus randomized consent to clinical trials*. Lancet 1995; 346: 1060-4.
- GAROFOLI, in Riv. del diritto, 2009, 53 ss.
- GHETTI V. (a cura di), *Etica della ricerca biomedica*, Angeli, Milano 1991.
- GIANFORMAGGIO L., *Valori etici, costituzionali, giuridici, sociali ed attività sanitaria.*, Atti del XXX Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Bari 27-30 Settembre 1989.
- GIARDINA S., SPAGNOLO A.G., "*Consenso informato in un racconto di E.A. Poe.*", in Medicina e Morale, 2004/1, pp. 184-188;
- GIOVANNI PAOLO II, Discorso ai partecipanti a due congressi di Medicina e Chirurgia, 27.10.1980, in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, Libreria Ed. Vaticana, III/2, 1980, pp. 1007-1008.
- GIOVANNI PAOLO II, *Lettera Enciclica "Evangelium Vitae" (23.3.1995)*, n. 68 in merito alle cosiddette "cure palliative".
- GIUNTA F., *Il consenso all'atto medico all'atto medico tra principi costituzionali e implicazioni penalistiche.*, in Riv. it. dir. e proc. pen., I, 2001, 40.
- Giustizia a Milano, Anthea Editrice s.r.l., 2008, 3, pag. 20.
- Giustizia Civile, 1967, I, 1772.
- GORGONI M., Responsabilità Civile e Previdenza., in Giuffrè, 2008, 7/8, p. 1522.
- GORGONI V.M., *La stagione del consenso e dell'informazione: strumenti di realizzazione del diritto alla salute e di quello di autodeterminazione.*, in Resp. civ. prev., 1999.
- GRISPIGNI F., *La volontà del paziente nel trattamento medico-chirurgico.*, in: "La Scuola positiva", 1 (1921), fasc. 10-12.
- GRISPIGNI, *La responsabilità penale per il trattamento medico-chirurgico arbitrario.*, in Scuola positiva, 1914, 683 ss.;
- Guida al diritto., 2008, fasc. 45, 65.

- GUSTO-IIa Investigators. *Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. The Global use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators.* Circulation 1994; 90: 1631-7.
- IADECOLA G., BONA M., *La responsabilità dei medici e delle strutture sanitarie. Profili penali e civili.*, Milano, 2009.
- IADECOLA G., *Consenso del paziente e trattamento medico-chirurgico.*, in Riv. it. med. leg., 1986.
- IADECOLA G., FIORI A., *Mancata trasfusione di sangue in emofiliaco testimone di Geova. Negato consenso della moglie e di altro familiare, Assenza di rapporto causale per irreversibilità dello shock emorragico. Assenza di obbligo da parte del medico di praticare emotrasfusione in mancanza di consenso.*, Riv. It. Med. Leg., 303, 1996.
- IADECOLA G., *La responsabilità penale del medico tra posizione di garanzia e rispetto della volontà del paziente.*, Cassazione penale, 35, 950, 1998.
- IADECOLA G., *La rilevanza del consenso del paziente nel trattamento medico-chirurgico.* in Giust. Pen. I 1986.
- IADECOLA G., *Potestà di curare e consenso del paziente.*, Cedam, Padova, 1998.
- IADECOLA G., QUADRI E., *Il rischio in medicina oggi e la responsabilità professionale.*, Giuffrè, Milano, 2000.
- IADECOLA, 1986.
- Il Sole 24 Ore, Massima. Repertorio Lex24.
- Informazione in bioetica, "L'India sta diventando una clinica per la sperimentazione dei farmaci.", in Medicina e Morale, 2007/2, p. 380;
- Informazione in bioetica, "L'India sta diventando una clinica per la sperimentazione dei farmaci.", in Medicina e Morale, 2007/2, p. 380;
- Informazione in bioetica, "Ricerche pubblicate, se favorevoli.", in Medicina e Morale, 2006/5, pp. 1004-1005;
- INGELFINGER FJ. *Informed (but uneducated) consent.* N Engl J Med 1972; 287: 465-6.
- IUDICA G., *Danno alla persona per inefficienza della struttura sanitaria.*, in Resp. civ. prev., 2001.

- JONAS H., *Philosophical Refleclions on Experimenting with Human Subjects*, «Daedalus», 98 (1969), pp. 219-247, ora in BEAUCHAMP - WALTERS (EDS), *Contemporary Issues...*, pp. 524-532; tr. it. in io., *Dalla fede antica all'uomo tecnologico*, Il Mulino, Bologna 1991, pp. 173-207.
- L. Candia, in E. Sgreccia, A.G. Spagnolo, op. cit., p. 92 ss.
- L. Casini, *L'Agenzia italiana del farmaco: ufficio-agenzia o agenzia-ente pubblico?*, in *Giorn. Dir. amm.*, 2004, 132;
- L. M. Puccella, *Come e cosa sono le GCP della Comunità Europea*, in A.G. Spagnolo, E. Sgreccia, *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, 1994, pp. 95-102 ss.
- LA FORGIA, *Il consenso informato del minore maturo agli atti medico-chirurgici: una difficile scelta di equilibrio tra l'auto e l'etero-determinazione.*, in *Famiglia e diritto*, 2004, 407.
- LALANNE C., LANDI V., *Il consenso al trattamento sanitario.*, in RUFFOLO U. (a cura di), Giuffrè, Milano, 2004.
- LATTI G., *Violazione del consenso informato e danno nei trattamenti medici.*, sul sito www.personaedanno.it.
- LEGA C., *Manuale di bioetica e deontologia medica.*, Milano, Giuffrè, 431, 1991.
- Legge 28 marzo 2001, n. 145, la libera volontà del paziente come regola generale per l'attuazione di ogni intervento medico.
- Legge n. 145 del 28 marzo 2001 di ratifica ed esecuzione della Convenzione di Oviedo,
- Legislazione Internazionale - Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea: Posizione comune (CE) n. 44/2000, del 20 luglio 2000, definita dal Consiglio, in vista dell'adozione di una direttiva concernente il ravvicinamento delle disposizioni degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano., in *Medicina e Morale*, 2001/2, pp. 374-391;
- LÉVINAS E.
- Lilford RJ, Jackson J. Equipoise and thè ethics of randomization. *J RSocMed* 1995; 88: 552-9.
- LOMBARDI D., *L'essenziale nelle professioni sanitarie.*, in *Medicina e Morale*, 2001, n.1, p. 92.
- LONGHINI S., DI FELICE D., *Deontologia e diritto nel consenso al trattamento medico.*, *Minerva Medico Legale*, 117,35, 1997.

- LUCIANI M., *Il diritto costituzionale alla salute*, in Dir. soc., 1980, 792.
- LYNOE N, SANDLUND M, DAHQVIST G, JACOBSON L., *Informed consent: study of quality of information given to participants in a clinical trial*. Br Med J 1991; 303: 610-3.
- M. Luciani, *Il diritto costituzionale alla salute*, in Dir. soc., 1980, 792
- M. Zelen, *A New Design for Randomized Clinical Trials*, «N. Engl. J. Med.», 300 (1979), pp. 1242-1245
- M. Zelen, *A New Design for Randomized Clinical Trials*, «N. Engl. J. Med.», 300 (1979), pp. 1242-1245
- MACIOTTI M, *Consenso informato e biobanche di ricerca.*, in La nuova giurisprudenza civile commentata, 2009, n. 3, p. 153.
- MAGLIONA B., *Il consenso informato: da enunciazione di principio a criterio che legittima l'attività medico-chirurgica.*, Diritto Penale, I, 1996.
- MALLARDI V., *Le origini del consenso informato.*, in Acta Otorhino-laryngologica, 25, 2006.
- MANNA, *La responsabilità professionale in ambito sanitario: profili di diritto penale.*, 2007, 617 ss.
- MANNI-BONITO, *Il modulo per il consenso informato: una lettura critica*, in Bioetica., 1995, p. 62.
- MANTOVANI, *Diritto Penale*, parte generale., 2001.
- MANTOVANI, *Diritto penale*, parte speciale., Cap. I. I delitti contro la persona., 3° ed., Padova, 2008, 134 ss.
- MANTOVANI, *Diritto penale.*, Padova 1992, p. 250.
- MARINELLI M. *Il paternalismo medico.*, in <http://utenti.fastnet.it/utenti/marinelli/filosof/pat.html>
- MARINELLI M., *Dal paternalismo medico al riconoscimento dell'autonomia del paziente.*, sul sito www.fimmgcuneo.it.
- MARINELLI M.: *Il rapporto medico-paziente: il trattamento del paziente affetto da malattia cronica.*, in <http://www.fimmgcuneo.org/MGita/medpaz.html>, 2003;
- MARINI, *Consenso dell'avente diritto.*, in Novissimo Digesto Italiano, Appendice, Torino 1980, p. 402.
- MARTINI F., MAZZUCHELLI A., RODOLFI M., VIVORI E., *La responsabilità civile del professionista.*, UTET, 2007, p. 160.

- MAZUR D.J., *What should Patients be Told Prior to a Medical Procedure? Ethical and Legal Perspectives on Medical Informed Consent*, «Am. J. Medicine», 81 (1986), pp. 1051-1054.
- McGRATH J.-SOLTER D., *Nuclear Transplantation in the Molise Embryo by Microsurgery and Cell Fusion*, «Science», 220 (1983), pp. 1300-1302.
- Medicina e morale 2 /2005 marzo aprile
- Medicina e Morale, 2012/5, pp. 783-789
- Medicina e Morale, 2012/5, pp. 815 ss.
- MICALI A., *Il paziente deve essere consapevole dei rischi dell'intervento chirurgico.*, in Guida al Diritto, n. 3, 2007, p. 44.
- MICHELS K.B.-FAICN G.A., *Linked Database*, «J. of Clin. Research and Pharmacoepidemiology», 5 (1991), pp. 11-18.
- MINACORI R., *"Sperimentazioni cliniche nell'anziano: un'idea ormai matura."*, in Medicina e Morale, 2007/3, pp. 639-641;
- MINACORI R., *"Un registro internazionale per sperimentazioni e protocolli."*, in Medicina e Morale, 2003/5, pp. 991-995;
- MINACORI R., Medicina e Morale, 2009/6, pp. 1189 ss.
- MINACORI R., SACCHINI D., CICERONE M., COMORETTO N., SPAGNOLO A. G., *"L'etica della sperimentazione sull'uomo dal processo di Norimberga ai comitati di ricerca."*, in Medicina e Morale, 2010/6, pp. 917-967;
- MITCHELL G., in Asia Pacific Journal of Human Resources, 1998, Vol. 36, N. 2, 111-113.
- MODESTI G., *La responsabilità medica alla luce delle recenti sentenze della Corte di Cassazione.*, sul sito [www. overlex.com](http://www.overlex.com).
- MOLASCHI V., *Osservazioni sul ruolo dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) nel governo della spesa pubblica* (Nota a Tar Lazio, sez. III-ter 21 settembre 2005, n. 7242), in Foro amm. - T.A.R., 2006, 233 ss.
- MOMMO G., *Il consenso informato: origine etica e fondamento giuridico, L'evoluzione giurisprudenziale*, 15 gennaio 2005, sul sito www.altalex.it.

- MORDACCI R., *Disponibilità e disposizione. Riflessioni etiche sulla partecipazione di volontari sani alla ricerca biomedica*, «Medicina e Morale», 4 (1991), pp. 586-611.
- MUSCATIELLO V.B., *Il consenso dell'uomo qualunque (i diritti presi poco sul serio)*, in Riv. It. Med. Leg., XXV, 2003, p. 549.
- NASO M., *Consenso informato e danno esistenziale.*, *Commento alla sentenza n. 2847 del Tribunale di Milano, del 4.3.2008*, sulla rivista Sanità pubblica e privata, gennaio/febbraio 2009, p. 79.
- NICHOLSON R.H., (Ed.), *Medical Research with Children, Ethics, Law and Practice*, Oxford University Press, Oxford 1986.
- NORELLI G.A., *Il "consenso" nella giurisprudenza della Corte di Cassazione: "ius facit saltus"*, in Med. Leg. Quad. Cam, XXV, n. 2, 2003, p. 149.
- ONDER L., *L'informazione.*, in Med. Leg. Quad. Cam., XXIX, n. 1, 2007, p. 45.
- ORSI L., *Il consenso informato: il prezzo della libertà e i possibili equivoci nella sua applicazione.*, 1995, fasc. n.1, 55-61.
- P. MINGHETTI, M. MARCHETTI, *Legislazione farmaceutica*, Casa Editrice Ambrosiana, 2013.
- PACKER M, NARAHARA KA, ELKAYAM V, et al. *Double-blind, placebo controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 65.
- PADOVANI, *Diritto penale.*, Milano 1995, p. 186.
- PALMIERI, *Relazione medico-paziente tra consenso globale e responsabilità del professionista.*, in Foro it., 1997, I, 777.
- PASSACANTANDO G., *Il consenso e i suoi riflessi sulla responsabilità penale del medico.*, Riv. It. Med. Leg., 21, 787, 1999.
- PASSACANTANDO G., *Il difetto del consenso del paziente nel trattamento medico-chirurgico e i suoi riflessi sulla responsabilità penale del medico.*, in Riv. It. Med. Leg., XV, 1993, p. 105.
- PEABODY F., in Journal of American Medical Association, 1927.
- PEDRAZZI V., *Consenso dell'avente diritto.*, in Enc. dir., IX, Milano 1961, P. 146.
- PERICO G., *La sperimentazione sull'uomo*, «Aggiornamenti sociali», 34 (1983), pp. 651-664.
- PERINI M., *La comunicazione medico-paziente: analisi psicologica e relazionale.*, 2001.

- PETRELLI F., ZIPOLLI L., *Responsabilità penale del medico e rapporto di causalità.*, in *Difesa sociale*, LXXXII, n. 1, 2003.
- PICCIALLI, in *Corriere*, 2009, 303.
- PICCINNI M., *Il consenso al trattamento medico del minore.*, Padova, CEDAM, 2007, pp. 37-39.
- PINCHING AJ., *Publication of clinical trial results: a clinician's view.* *JRSocMed* 1995; 88: 12-6.
- PIRILLO I., Resoconto del Convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche*", tenutosi a Pavia, l'8 e 9 maggio 2009.
- PIRILLO I., sul convegno "*Il consenso informato nelle sperimentazioni cliniche.*", in *Medicina e Morale*, 2009/6, pp. 1189-1194;
- PITT B., *for the Reflect II Study Group. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure.* *Circulation* 1991; 84: II-311.
- PITT B., JULIAN D., STUART P. (a cura di) - Edizione italiana (a cura di) Franzosi M.G., Maggioni A.P., "*La sperimentazione clinica. Principi fondamentali.*", Il pensiero scientifico editore, 1998, Roma;
- PIZZOFERRATO A., MONACO F., *Direttive anticipate e delega al fiduciario.* *Bioetica* 1998, 2: 323.
- POCAR F., *Testamento biologico: norme in contrasto con il principio internazionale di libera scelta.*, Guida al diritto, n. 11, 14.03.2009, 11.
- POCOCK SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach.* Chichester: Wiley, 1990.
- POLVANI, *Indicazioni giurisprudenziali e considerazioni critiche sul consenso all'attività medica.*, in *Foro it.*, 1996, II, 190.
- Pretura Milano, 2 marzo 1998.
- PROIETTI R., *Sperimentazione, clinica nel paziente non cosciente, m* DEL TACCA M, (a cura di)-*L'etica nella ricerca biomedica*, Roma: La Nuova Italia Scientifica, 1997: 233-240.
- QUARANTA F., *Il consenso informato nel modello assistenziale di «day surgery».*, in *Zacchia*, Ottobre – Dicembre 2002, fasc. 4, p. 393.
- QUARANTA R., SOLARINO B., DELL'AERA M., DELL'ERBA A., *Informazione e consenso nell'attività del Comitato etico indipendente dell'azienda ospedaliera "Ospedale Policlinico Consorziiale" di Bari.*, in *Med. Leg. Quad. Cam.*, XXII, 2, 2000, p. 211.

- RAMACCI F., RIZ R., BARNI M., *Libertà individuale e tutela della salute.*, Riv., It., Med., Leg., 1993.
- Resp. Civ. Prev., 1998, 98.
- RICCI S., MIGLINO A., *Il consenso all'atto medico per i soggetti che non hanno piena capacità di agire.*, in Zacchia, Luglio – Settembre 2000, fasc. 3, p. 227.
- RICCI S., MIGLINO A., *La tutela assicurativa del medico nella responsabilità professionale con particolare riguardo al consenso informato.*, in Minerva Med. Leg., 2000, vol. 120, n. 3, p. 183.
- RI-IEICH W.T., (Ed.), *Encyclopedia of Bioethics*, Free Press, New Yoijk 1978: voci «Human experimentation» e «Research, biomedical».
- Riv. it. dir. e proc. pen., 2003, 604, nota di IADECOLA.
- Riv. It. Med. Leg., 1999, 21, 4-5, 1342.
- Rivista Penale, 2008, 7-8, p. 773.
- RIZ R., *Il consenso dell'avente diritto.*, Cedam, Padova, 1979.
- RODOLFI M., *Consenso informato: nozione giuridica ed onere probatorio.*, in Medicina e Diritto, 2008, n. 1, p. 48.
- RODOLFI M., *Il Sole 24 Ore*, Responsabilità e Risarcimento., 2008, 4, p. 33.
- RODOLFI, *La lesione del diritto dei pazienti non fa scattare il danno risarcibile*, in *Responsabilità e risarcimento.*, 6 luglio 2005, p. 83.
- RODRIGUEZ D., *Trattamento medico-chirurgico - Necessità del consenso del paziente - Intervento chirurgico difforme rispetto a quello previamente concordato - Condotta deontologicamente illecita del medico indipendentemente dagli esiti della terapia intrapresa Gravissima violazione del precetto deontologico che indica la doverosità dell'acquisizione del consenso in relazione agli atti medici rischiosi - Conseguente radiazione dall'Albo.*, in Riv., It., Med., Leg., 233, 1994.
- ROMANO, *Commentario sistematico del codice penale.*, Milano 1995, p. 495.
- ROMBOLI R., *I limiti alla libertà di disporre del proprio corpo nel suo aspetto «attivo» ed in quello «passivo».*, in “Il Foro italiano”, 1991, parte I, col. 19.
- RONCHI, *Il consenso all'operazione deve essere esplicito e non filtrato dalla mediazione dei familiari.*, in Guida al Diritto, 5, 8 febbraio 1997, 67.
- ROSSETTI, DRsp, 2001, 1165.
- ROSSI S., *Consenso informato*, in *Dig. priv.*, 2012, 177 ss.
- ROTER, Debra L., DrPH; Moira Stewart, PhD; Samuel M. Putnam, MD; Mack Lipkin, Jr, MD; William Stiles, PhD; Thomas S. Inui, MD, *Communication Patterns of Primary Care Physicians.*, JAMA. 1997, 277(4):350-356.

- ROTHMAN KJ, MICHELS KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med.* 1993; 331: 394-8 .
- RUGGIERO F., *Il consenso dell'avente diritto nel trattamento medico-chirurgico: prospettive di riforma.*, in *Riv. It. Med. Leg.*, 1996, 18, I, 187.
- RUGGIERO F.P., *Il consenso dell'avente diritto nel trattamento medico-chirurgico: prospettive di riforma.*, Temi romana, 1996, 45, 2, p. 265 ss.
- SANTONI M., Marinelli E., La Russa R., Arbarello P., "*Il consenso informato e la valutazione della capacità a prestare il consenso nel paziente anziano con declino cognitivo o demenza.*", in *Zacchia*, 2013, 1, pp. 1-15;
- SANTOSUOSSO A., FIECCONI F., *Il rifiuto di trasfusioni tra libertà e necessità.*, in *Nuova Giurisprudenza Civile Commentata.*, 2005, II, pp. 38-45.
- SANTOSUOSSO A., *Il consenso informato. Tra giustificazione per il medico e diritto del paziente.*, Raffaello Cortina Editore, Milano, 1996.
- SCALERA A., *Consenso informato, rifiuto delle cure salvavita e poteri del rappresentante legale.*, *Medicina e diritto.*
- SCANO G. P., *La nozione di interazione e il suo significato per il metodo e per la teoria.*, in *www.psychomedia.it* 2000.
- SCHWARTZ D, FLAMANT R, LEELOUGH J. *L'essai Thérapeutique Chez l'Homme.* Paris: Flamrnarion Mède e ine/Science, 1970.
- *Sentenza 18 ottobre 1990*, *Foro it.* 1991, **II**: 236.
- *Sentenza n. 2847/2008.*
- SERA A., IAPICHINO F.P., *Privacy: segreto professionale medico e consenso dell'avente diritto quale presupposto per la formazione dell'oggetto del segreto.*, in *Zacchia*, 2006, 4, 418.
- SERRA G. B., *Fisiopatologia del rapporto medico-paziente in ginecologia.*, Mediamed, Milano, 2000, p. 251 ss.
- SGRECCIA E., "*La politica della ricerca biomedica: valori e priorità.*", in *Medicina e Morale*, 2003/1, pp. 11-65;
- N. SILVESTRI, *La sperimentazione sull'uomo*, Liviana, Padova 1990.
- SILVESTRINI B., *Etica e profitto dei medicinali*, «*Dolentium Hominum*», 1 (1986), pp. 38-40.
- SILVESTRINI B., *L'innovazione medica al servizio dell'uomo*, «*Dolentium Hominum*», 4 (1987), pp. 34-39.

- SNIDERMAN AD., *The governance of clinical trials*. Lancet 1996; 347: 1387-8.
- SPAGNOLO A.G., CASINI M., *Il dibattito in biogiuridica, "La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentante legale."*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, pp. 783-789;
- SPAGNOLO A.G., CASINI M., *Il dibattito in biogiuridica*, in *Medicina e Morale*, 2012/5, p. 784 ss.
- SPAGNOLO A.G., MINACORI R., SACCHINI D., BIGNAMINI A.A., *"La scheda informativa e il modulo di consenso alla sperimentazione clinica."*, in *Medicina e Morale*, 1999/5, pp. 917-958;
- SPAGNOLO A.G., *Principi etici e metodologie di sperimentazione clinica*, in
- SPAGNOLO A.G., SGRECCIA E. (a cura di), *"Lineamenti di etica della sperimentazione clinica."*, Ed. Vita e pensiero, 1994, Milano;
- SPINSANTI S., *Chi ha potere sul mio corpo? Nuovi rapporti tra medico e paziente.*, Milano, Paoline, 1999.
- SPINSANTI S., *Informazione e consenso: un cambiamento culturale in atto nella pratica medica*. Atti del XIV Congresso Nazionale SIMP, a cura di PANCORESI E., PAZZAGLI A., ROSSELLI M., Firenze, Fisiorey, pp. 292-295, 1995.
- SPIRITO, *Responsabilità professionale e obbligo d'informazione.*, in *Danno e responsabilità*, 1996, 1, p. 24.
- STAGNARO S., *Vecchio e Nuovo nella Scienza.*, *Tempo Medico*, 1989, 315, 16, 67.
- STRACQUADANEO C., *Consenso al trattamento sanitario: tra interesse pubblico e diritti della persona. Il trattamento sanitario di alcune categorie di pubblici dipendenti.*, 2/2008, p. 62 ss.
- SULMASY DP, LEHMANN LS, LEVINE DM, FADEN RR. *Patient's perceptions of the quality informed consent for common medical procedures*. *J Clin Ethics* 1994; 5:189-94.
- TAGETE, 1998, fasc. 4, 62.
- TAUBES G. *Use of placebo controls in clinical trials disputed*. *Science* 1995; 257: 25-6.
- TAYLOR I., *Some patients are happy for doctors to make decisions.*, in *BMJ*, 2000, 320, 58 (1 January).

- *The National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research, Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research (The Belmont Report), april 18, 1979, U.S. Government Print Office;*
- TOGNONI G., Prefazione a: Liberati A., *La medicina delle prove di efficacia.*, Pensiero Scientifico, Roma, 1997.
- TORDINI CAGLI S., *Principio di autodeterminazione e consenso dell'avente diritto.*, Bologna, Bionomia University Press, 2008, p. 240.
- TORDINI CAGLI S., *Profili penali del trattamento medicochirurgico in assenza di consenso.*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 05/2009, p. 1060 ss.
- TORLONE G., "Le sperimentazioni internazionali. Il dibattito sugli studi placebo-controllati.", in *Medicina e Morale*, 2004/3, pp. 555-588;
- TOSCANO G., *Informazione, consenso e responsabilità sanitaria.*, Giuffrè, Milano, 2006.
- Trib. Civ. Milano, sentenza n. 3520/2005.
- Trib. Civ. Paola, sentenza n. 462/2007.
- Trib. di Napoli, 30.01.1998, in *Tagete*, 1998, fasc. 4, 62.
- Trib. di Novara n. 409 del 2007 in www.altalex.com.
- Trib. di Paola, 15.05.2007 n. 462.
- Tribunale di Milano civile, Sentenza 04.03.2008, n. 2847.
- Tribunale di Milano, sez. V civile, sentenza 29.03.2005 n. 3520.
- Tribunale di Roma, 22 dicembre 2004.
- Tribunale di Venezia del 4.1.2004.
- Tribunale di Viterbo, Sezione civile, n. 1081 del 27 novembre 2006.
- UMANI RONCHI G., BOLINO G., BONACCORSO I., *Le problematiche del consenso informato in pediatria.*, *Jura Medica*, 3, 351, 1999.
- UMANI RONCHI G., BOLINO G., *Il consenso informato all'atto medico: riflessioni e spunti propositivi.*, in *Jura Medica*, 2001, n. 1, XV, p. 31 ss.
- UMANI RONCHI, *La responsabilità professionale nell'esercizio della odontoiatria.*, *Medicina legale in odontostomatologia*, p. 135.
- Utet, *La Responsabilità Civile*, 2008, 5, p. 462, annotata da FACCI G.
- VALSECCHI A., *Informazione e acquisizione del consenso del paziente nell'équipe medica.*, *Riv. It. Med. Leg.* 2/2009, 337.

- VENEZIANI, *I delitti contro la vita e l'incolumità individuale. Cap. II. I delitti colposi.*, in MARINUCCI - DOLCINI (a cura di), *Trattato di diritto penale, parte speciale.*, Padova, 2003, 308 ss..
- VIAFORA C., "*La dimensione etica all'interno delle istituzioni sanitarie: i Comitati di etica clinica.*", in *Medicina e Morale*, 2004/5, pp. 903-938;
- VIGANÒ, *Profili penali del trattamento chirurgico eseguito senza il consenso del paziente.*, in *Riv. it. dir. e proc. pen.*, 2004, 163.
- WINNICOTT D. W., *Dal luogo delle origini.*, Cortina, Milano, 1990.
- Zacchia, XXVI, fasc. 4, ottobre – dicembre 2008, p. 457.
- Zacchia, XXVI, luglio – settembre 2008, fasc. 3, p. 325.
- ZARAFONETJS P. et al., *Clinically Adverse Effects in a Phase I Testing Program*, «*Clin. Pharmacol. Ther.*», 24 (1978), pp. 127-132.