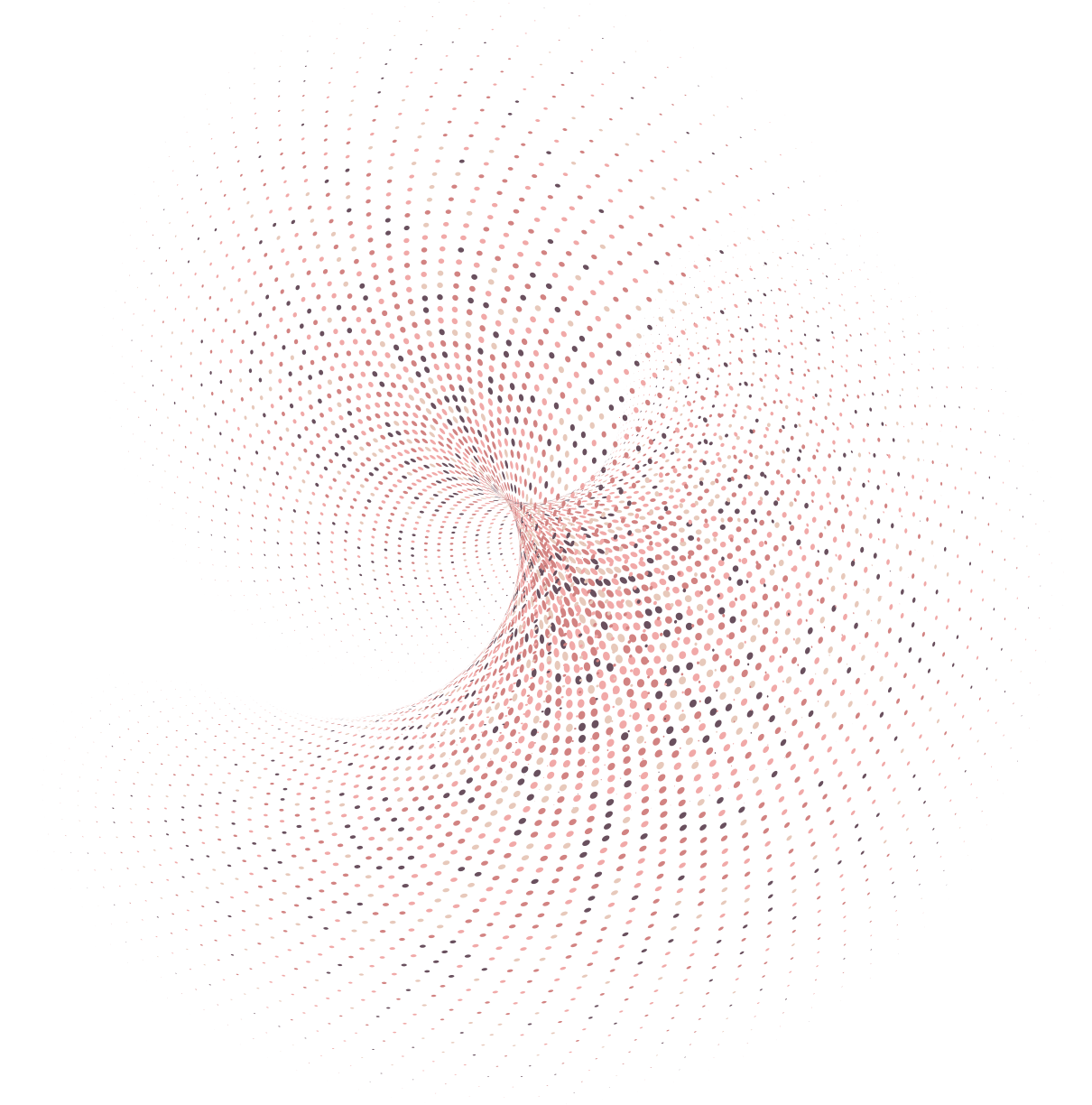
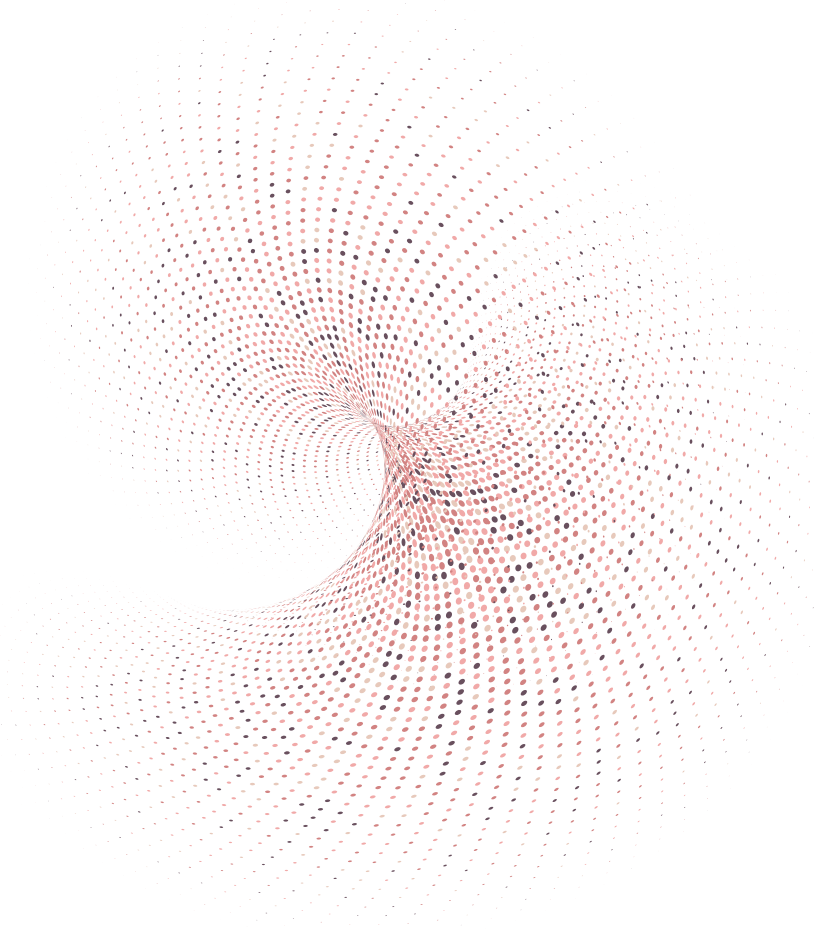
Carta di Napoli
per
la Tutela della Persona
nelle Sperimentazioni Cliniche





Carta di Napoli per la Tutela della Persona nelle Sperimentazioni Cliniche

pp. 35; 24 cm

~

Finito di stampare nel mese di Giugno 2017
Tipografia Rodolfo Bartolotta srl
Napoli

Pubblicazione fuori commercio
Distribuzione gratuita

INDICE

Pag.

Presentazione 7

PARTE PRIMA

PRINCÍPI GENERALI

§

1. Preminenza dei diritti della persona 12
2. Funzione dei Comitati Etici Territoriali (C.E.T.) 12
3. Terzietà e Indipendenza dei C.E.T 12
4. Caratteri e modalità dell'informazione e del consenso per gli studi clinici 13
5. Effettività ed efficacia della tutela della persona 13
6. Multidisciplinarietà e interdisciplinarietà dei C.E.T. 14
7. Doveri dei componenti dei C.E.T. e delle Segreterie Tecnico–Scientifiche 14
8. Inscindibilità della valutazione scientifica e di quella etica degli studi clinici 15
9. Rapporti tra la persona inclusa nella sperimentazione e i C.E.T. 15
10. Indipendenza, autonomia e idoneità degli sperimentatori 15
11. Copertura assicurativa contro i danni da sperimentazione 16
12. Associazioni di pazienti 16
13. Organismo nazionale con funzione consultiva 17
14. Studi clinici non farmacologici 17

PARTE SECONDA

LA TUTELA DELLA PERSONA

NELLE DIVERSE TIPOLOGIE DI SPERIMENTAZIONE

15. Partecipazione alle sperimentazioni cliniche 18
16. Studi interventistici e osservazionali 18
17. Sperimentazioni indipendenti 18

§ Pag.
18. Studi clinici di “non inferiorità” 19
19. Sperimentazioni con l’impiego del *placebo* 19
20. Emendamenti sostanziali ai protocolli 20
21. Sperimentatori, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta 20
22. Sperimentazioni in àmbito genetico 21
23. Sperimentazioni altamente innovative 21
24. Sperimentazioni in campo anestesiologico 22
25. Sperimentazioni con persone ospedalizzate 22
26. Sperimentazioni di genere 22
27. Sperimentazioni in medicina procreativa 23
28. Sperimentazioni in area oncologica 23
29. Sperimentazioni con finalità “potenziative” 24
30. Studi clinici “pilota” o “esplorativi” 24
31. Sperimentazioni di Fase 1 con persone sane 25

PARTE TERZA

LA TUTELA DELLA PERSONA “VULNERABILE” NEGLI STUDI CLINICI

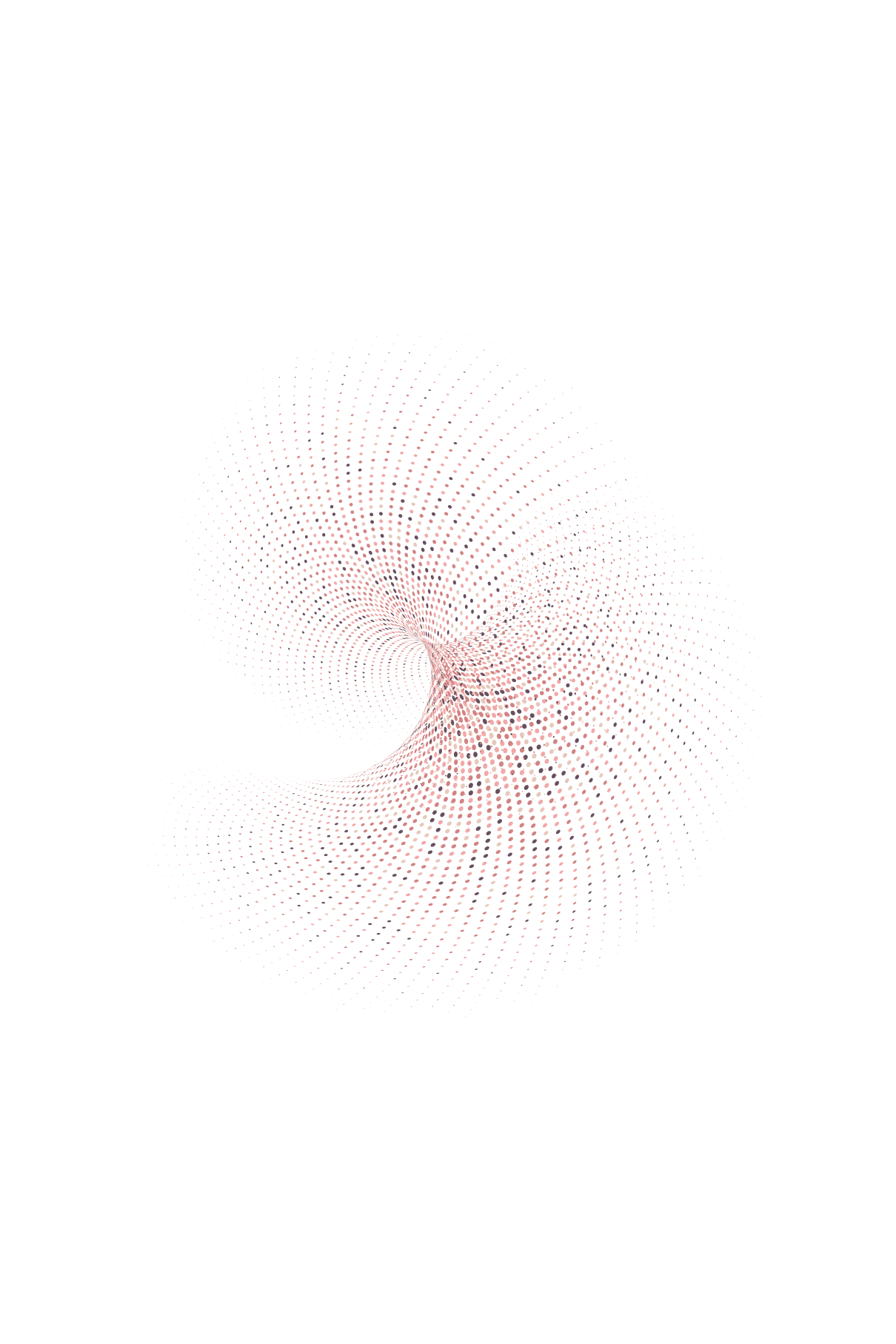
32. Sperimentazioni in pediatria 26
33. Sperimentazioni pediatriche e indagini invasive 26
34. Sperimentazioni con pre–adolescenti e adolescenti con disturbi mentali 27
35. Sperimentazioni con donne in età fertile o in gravidanza o in allattamento 27
36. Sperimentazioni con gestanti 28
37. Sperimentazioni con donne in menopausa 28
38. Sperimentazioni in campo psichiatrico 28
39. Sperimentazioni neurologiche avanzate 29
40. Sperimentazioni neuropsichiatriche e collaborazione dei medici curanti 29
41. Sperimentazioni con persone incapaci e in situazioni di emergenza 29
42. Sperimentazioni con persone affette da *locked-in syndrome* 30

§ Pag.
43. Sperimentazioni con persone anziane 30
44. Sperimentazioni con persone affette da malattie rare 31
45. Sperimentazioni con persone affette da patologie allo stadio terminale 31
46. Sperimentazioni con persone “fragili” 32

PARTE QUARTA

CHIUSURA DEI PROCEDIMENTI SPERIMENTALI E TUTELA DELLA PERSONA

47. Diritto della persona alla conoscenza dei risultati della sperimentazione 33
48. Sperimentatori e *mass-media* 33



Presentazione

1.- Perché l'ennesima "Carta dei diritti", per di piú in una materia, quella sanitaria, in cui l'elaborazione di documenti di questo tipo è tutt'altro che rara?

L'interrogativo (ipotetico, ma prevedibile) non appare fuori luogo giacché, in base alla comune esperienza, la necessità di redigere una "Carta" si avverte soprattutto là dove, in mancanza di provvedimenti normativi vòlti a soddisfare talune istanze avvertite da categorie di cittadini, si intende sollecitare il legislatore a colmare la lacuna.

Se questa appare la consueta motivazione delle "Carte dei diritti", essa non è riscontrabile nello specifico settore – la sperimentazione clinica di farmaci ad uso umano – al quale si riferisce la "Carta di Napoli"; settore non certo carente, ma provvisto di una disciplina normativa copiosa ed eterogenea, il cui coordinamento e la cui interpretazione, proprio a causa della sua ampiezza (e disomogeneità) non sempre è agevole.

Ma, allora, qual è il bisogno alla base della decisione di elaborare questo documento?

La risposta è duplice.

In primo luogo, si avverte intensamente la necessità di recare un contributo, non "declamatorio" ma operativo, alla riaffermazione della centralità di un principio che governa l'intero sistema concettuale e funzionale della sperimentazione clinica e che, pertanto, va considerato a pieno titolo il "baricentro" dello stesso. Il riferimento è al principio della *inderogabile preminenza* della tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, *rispetto ad ogni altro interesse*. Principio enunciato in prestigiosi documenti di rilievo etico, deontologico e giuridico[1], della cui osservanza – come si preciserà poco oltre – vengono riconosciuti custodi e garanti i *Comitati Etici Territoriali*[2] (d'ora in poi indicati con la sigla C.E.T.).

L'esigenza di rimarcare il rilievo prioritario di questa regola emerge in modo pressante in un periodo, come l'attuale, in cui si avverte la propensione a distogliere l'attenzione dal suddetto principio supremo per polarizzarla su altri interessi, pur apprezzabili ma di ben diversa valenza, come l'incremento della competitività e della attrattività del nostro Paese nel settore molto ambíto (anche per le sue consistenti implicazioni

[1] Basti citare, per ora, il punto 8 della *Dichiarazione di Helsinki sui princípi etici per la ricerca medica*, l'art. 2 della *Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina*, l'art. 3 del *Protocollo addizionale* alla stessa, relativo alla ricerca biomedica, l'art. 4 della *Dichiarazione universale sulla bioetica e i diritti umani* dell'UNESCO e per l'Italia, l'art. 3 del Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, l'art. 5 del Decreto del Ministro della Salute 8 febbraio 2013 e l'art. 3 degli *Indirizzi applicati allegati all'art. 47* del vigente Codice di deontologia medica.

[2] Locuzione, questa, tecnicamente piú incisiva di quella tradizionale ("*Comitati Etici Locali*"), risultando in sintonia con il necessario ancoraggio normativo della competenza di tali Organismi al territorio (v. l'art. 12, comma 10, lett. d, della legge 8 novembre 2012, n. 189: «a ciascun comitato etico è attribuita una competenza *territoriale* di una o piú province …»; v. anche la *Mozione* del Comitato Nazionale per la Bioetica del 25 settembre 2015, p.3, e il *Parere* della Consulta Deontologica della Federazione Nazionale degli Ordini dei medici Chirurghi e degli Odontoiatri del 15 dicembre 2016, ove si discorre non di «*Comitati Etici Locali*», ma di «*Comitati Etici Territoriali*»).

di natura economica) delle sperimentazioni cliniche di rilievo internazionale. Di qui l'incombente rischio dell'anteposizione di questi interessi alla tutela dei menzionati diritti esistenziali delle persone partecipanti alle sperimentazioni cliniche. Pericolo, questo, alimentato dalla constatazione che al silenzio sul menzionato principio, serbato dal suddetto orientamento, si accompagna una critica dura e talvolta astiosa nei riguardi degli Organismi – i C.E.T. – ai quali, per unanime indirizzo delle autorevoli Istituzioni da cui provengono i documenti innanzi citati, è conferito il gravoso ma essenziale cómpito di vigilare sul rispetto dei valori esistenziali della persona, rendendo «*pubblica garanzia*» della loro tutela[3]. Cómpito che, sempre secondo l'opinione in oggetto, andrebbe sottratto a questi Organismi, dei quali si propone il "declassamento" o addirittura la *soppressione*, per devolverlo ad un *unico* Comitato Etico[4].

Orbene, non è arduo dedurre che, a voler accedere a questa linea di pensiero, si giungerebbe alla sconcertante conclusione che siffatto Comitato Etico "Unico" – dovendo pronunciarsi sulla eticità, sulla scientificità e sulla fattibilità di *tutti* gli studi clinici delle Strutture di ricerca ed ospedaliere esistenti sull'*intera* area nazionale; studi, peraltro, da valutare sempre con riguardo allo specifico ambiente socio-culturale in cui si collocano – si troverebbe nella oggettiva impossibilità di adempiere l'ineludibile dovere di garantire la *concreta* ed *effettiva* salvaguardia dei diritti fondamentali delle persone che, mosse anche da un encomiabile senso di solidarietà sociale, sono disposte a partecipare ai *trials* clinici e ad assumerne i rischi.

Se questo è il paradossale risultato a cui si finirebbe inevitabilmente per approdare, è piú che giustificato chiedersi a chi gioverebbe siffatta aberrante situazione.

2.- A fronte di questa inquietante prospettiva, che si pone in totale dissidio non soltanto con le fonti innanzi indicate, ma anche con le scelte valoriali operate dalla nostra Costituzione e dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, davvero indifferibile ed urgente si rivela il bisogno di rimarcare con vigore la *intangibilità* della dignità e dei diritti inerenti alla persona, con la conseguente *necessítà* di assicurarne *in via prioritaria* la tutela. Tutela che, ben lontana dall'aver subíto un ridimensionamento dalla piú recente normativa introdotta dal Regolamento dell'Unione Europea n. 536 del 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano – da cui l'indirizzo qui censurato tenta invano di trarre argomenti a proprio favore – in essa, all'opposto, rinviene una ulteriore e puntuale valorizzazione.

Questo Regolamento, infatti, dopo aver dichiarato, nei «Considerando», di essere «in linea con i principali documenti internazionali di orientamento in materia di sperimentazioni cliniche» (n. 80) e di rispettare i «diritti fondamentali» e l'osservanza dei «princípi sanciti dalla Carta e soprattutto la dignità umana, l'integrità della persona,

[3] Cosí, testualmente, l'art. 2, primo comma, lett. m., del Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e l'art. 1 del Decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 200, e del Decreto ministeriale 8 febbraio 2013, già citati.

[4] Cfr., al riguardo, il *Dibattito sui Comitati di Bioetica*, in www.politeia-centrostudi.org, ivi anche le argomentate critiche a tale avviso.

i diritti dei minori, il rispetto della vita privata e familiare, la protezione dei dati di carattere personale» (n. 83), in piena consonanza con il "Considerando" n.1 cosí statuisce nell'art. 3 (emblematicamente intestato «*Principio generale*»): «Una sperimentazione clinica può essere condotta *esclusivamente* se: a) i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti *sono tutelati e prevalgono su tutti gli altri interessi*; nonché b) è progettata per generare dati affidabili e robusti». Cànone ulteriormente rafforzato dalla constatazione che, lungi dal sancire l'eclissi dei C.E.T., il legislatore sovranazionale ne consolida la sussistenza allorché nell'art. 2, 2° comma, n. 11, provvede a confermarne senza riserva alcuna la *natura* e la *funzione*: il Comitato Etico è «un *Organismo indipendente* istituito in uno Stato membro *a norma del diritto di tale Stato membro* e incaricato di fornire pareri ai fini del presente Regolamento».

3.- Ribadita la *imperatività* del principio basilare dell'intera disciplina della sperimentazione clinica e dunque la improponibilità dell'indirizzo incline a sminuirne la rilevanza e a depotenziare – fino a sopprimere – i C.E.T. deputati a garantirne l'osservanza, con le indicate nefaste conseguenze, si è adempiuto l'impegno assunto a tal fine a Napoli il 22 ottobre 2015[5].

Ma i redattori della "Carta", confidando nella loro pluriennale esperienza acquisita in qualità di presidenti e di componenti di C.E.T., hanno inteso perseguire una finalità ulteriore, orientata a rendere ancóra piú funzionale il procedimento vòlto alla protezione dei diritti della persona inclusa negli studi clinici (e si offre cosí al lettore la seconda risposta all'ipotetico interrogativo prospettato in apertura di questa *Presentazione*): conferire alla "Carta di Napoli" il ruolo di *elemento di raccordo* tra la *astrattezza* e la *generalità* (caratteri, questi, di ogni fonte "eteronoma") delle norme disciplinanti gli studi clinici – ivi incluse le regole di *Good Clinical Practice* – e la *concretezza* e la *specificità* della complessa e multiforme realtà delle sperimentazioni cliniche, sulla quale sono destinate ad operare. *Concretezza* e *specificità* degli innumerevoli tipi di studio sperimentale dalle quali non è possibile prescindere se si intende garantire, come è doveroso, alla persona inclusa nello studio clinico una tutela dei diritti non affidata alla meccanica applicazione di determinati paradigmi concettuali (come accadrebbe fatalmente ove si accogliesse l'indirizzo innanzi censurato), ma fondata su una *analitica* ed *effettiva* valutazione anche delle particolari situazioni soggettive ed oggettive in cui essa si trova nonché del tipo di sperimentazione a cui partecipa. Ne è scaturita la necessità, per la realizzazione di questo intento, di una costante interpretazione "estensiva" delle regole dettate in materia, sempre condotta, beninteso, in piena armonia con la loro *ratio*; con la conseguenza che gli enunciati racchiusi nella "Carta" rinvengono in esse il loro fondamento e la loro giustificazione. Se cosí è, non sembra avventato ravvisare tra gli

[5] Con la *Mozione* approvata all'unanimità a chiusura dei lavori della Tavola Rotonda sul tema *Comitati Etici: quale futuro? Un invito al dibattito pubblico* (relatori: Alfredo Anzani, Claudio Buccelli, Carmine Donisi, Silvio Garattini, Maurizio Mori, Lucio Romano e Antonio G. Spagnolo) nell'àmbito della 11ª Conferenza mondiale dell'UNESCO su *Bioethics, Medical Ethics and Health Law*. Si dà conto cosí anche della ragione che ha indotto i redattori del documento in oggetto ad intitolarlo "Carta di *Napoli*".

uni e le altre – in quanto convergenti verso una finalità comune – un rapporto, ad un tempo, di *complementarietà* e di *integrazione*, pur nel doveroso rispetto della diversità della loro natura e quindi della loro cogenza.

Naturalmente, la viva aspirazione a condurre in porto questa impegnativa, ma ci si augura fruttuosa, operazione ermeneutica, senza peraltro disorientare il lettore, ha imposto la scelta di una tecnica espositiva fedele ad un rigoroso criterio analitico-sistematico; diretto, quindi, non a formulare generiche e indifferenziate regole di comportamento, ma a polarizzare l'attenzione anzitutto sui princípi informatori di ogni ricerca clinica, alla cui luce offrire poi al lettore linee orientative utili per il superamento di non poche "criticità" emergenti dall'analisi degli specifici profili soggettivi ed oggettivi dei diversi tipi di sperimentazione clinica. Ne derivano, inevitabilmente, il non esiguo numero di "Paragrafi" (redatti, si spera, in forma sempre comprensibile) di cui la "Carta" si compone e la sua articolazione in "Parti".

4.- In chiusura, siano consentite alcune precisazioni.

La "Carta di Napoli" ha come destinatari non soltanto le persone incluse negli studi clinici, gli sperimentatori, i committenti, i C.E.T. , le Strutture sedi dei procedimenti sperimentali, le Associazioni di pazienti, ma anche gli Organi, statali e regionali, preposti alla tutela della salute, gli Enti di Ricerca Bioetica, le Formazioni sociali operanti nell'àmbito della biomedicina nonché il Legislatore nazionale. Soggetti, questi, che, a vario titolo e con diverse competenze e responsabilità, perseguono, tra gli altri, l'obbiettivo della *sicurezza* delle persone sottoposte a trattamenti sanitari, adoperandosi, pertanto, per rendere sempre piú capillare la diffusione della cultura del *risk management*.

Invero, alla stregua della prospettata funzione *complementare-integrativa* ascrivibile alla "Carta", l'adesione ai suoi enunciati potrebbe fornire un contributo anche ad una appropriata *gestione del rischio* in seno all'attività sperimentale, ove, da un canto, questo assume un rilievo ben piú pregnante di quello rinvenibile nella pratica clinica, dall'altro, il valore della *sicurezza* dei pazienti, come si è avuto modo di segnalare, viene espressamente richiamato dalle fonti regolatrici.

Quanto alle Autorità preposte alla normazione degli studi clinici, si auspica che, oltre all'attenzione che esse vorranno riservare a questo documento, dello stesso tengano conto in sede di armonizzazione della vigente disciplina in materia con quella dettata dal menzionato Regolamento U.E. n. 536/2014, per la salvaguardia della dignità e dei diritti della persona da esso analiticamente enunciati e testualmente dichiarati «*sempre* […] *prioritari*» rispetto a tutti gli altri interessi.

Ove, poi, questa "Carta" riuscisse a suscitare qualche interesse anche oltre i confini nazionali, ad essa potrebbe attribuirsi il valore di una testimonianza della viva sensibilità del nostro Paese verso la tutela e la promozione dei valori esistenziali della persona anche nel settore delicatissimo della sperimentazione clinica di medicinali, al cui corretto espletamento è affidato lo sviluppo di un sapere biomedico fedele alla sua *ineludibile vocazione*.

Infine, è appena il caso di aggiungere, dopo quanto esposto in precedenza, che la

condivisione, vivamente auspicata, da parte degli sperimentatori delle scelte operative affidate a questo documento presuppone la puntuale osservanza delle specifiche norme giuridiche ed etico-deontologiche relative agli studi clinici contenute nelle fonti di rilievo internazionale, sovranazionale e nazionale (ad alcune delle quali si è avuto modo di far cenno all'inizio), certamente note agli operatori del settore e quindi non bisognose di appositi richiami nei singoli paragrafi, che, come poc'anzi osservato, da esse traggono ispirazione. Pertanto, se una deroga a questa scelta è avvenuta (v. § 41), essa è stata introdotta esclusivamente al fine di un piú agevole orientamento del lettore.

Alfredo Anzani
Prof. a contr. di Bioetica
Università Vita-Salute
San Raffaele di Milano

Claudio Buccelli
Prof. ord. di Medicina legale
Università degli Studi di Napoli
Federico II

Carmine Donisi
Prof. emer. di Diritto civile
Università degli Studi di Napoli
Federico II

Silvio Garattini
Direttore IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri"

Maurizio Mori
Prof. ord. di Bioetica
Università degli Studi di Torino

Lucio Romano
Senatore della Repubblica
Vicepresidente Commissione Politiche UE
Commissione Igiene e Sanità

Antonio Gioacchino Spagnolo
Prof. ord. di Medicina legale
Università Cattolica del Sacro Cuore
Sede di Roma

PARTE PRIMA
PRINCÍPI GENERALI

§ 1 – Preminenza dei diritti della persona

Nelle sperimentazioni cliniche, la dignità della persona e i suoi diritti inviolabili all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza prevalgono su qualunque altro interesse, generale e/o particolare.

Questo principio-cardine è unanimemente riconosciuto sul piano etico ed enunciato da autorevoli fonti deontologiche e giuridiche internazionali, sovranazionali e nazionali.

§ 2 – Funzione dei Comitati Etici Territoriali [*] (C.E.T.)

La tutela dei diritti della persona menzionati nel paragrafo precedente è affidata dalle stesse fonti ivi richiamate ai Comitati Etici Territoriali (d'ora in poi indicati con la sigla C.E.T.) – Organismi composti anche da non addetti ai lavori, da pazienti e da rappresentanti di loro Associazioni – i quali sono tenuti a fornire pubblica garanzia di questa tutela, assumendone le conseguenti responsabilità.

§ 3 – Terzietà e indipendenza dei C.E.T.

Affinché i C.E.T. possano svolgere la loro essenziale funzione con sicura competenza ed in posizione di terzietà e di indipendenza rispetto alle Strutture sedi della sperimentazione, ai promotori, ai

[*] V. la nota 2 della *Presentazione*.

finanziatori e agli sperimentatori, è necessario che la nomina dei loro componenti – selezionati sulla base di una comprovata formazione culturale ed una esperienza professionale specifica – sia effettuata mediante procedure idonee ad assicurare il conseguimento dei suddetti obbiettivi.

§ 4 – Caratteri e modalità dell'informazione e del consenso per gli studi clinici

Al fine di garantire la libertà e la consapevolezza della persona (o del suo rappresentante legale) nella manifestazione del "consenso informato" alla sperimentazione clinica, i C.E.T. verificano che la "Scheda informativa" da sottoporle, a séguito di un colloquio preliminare con lo sperimentatore, sia esauriente ma non prolissa, non contenga termini "tecnici" ed espressioni "gergali" né affermazioni suggestive, tali da sminuire la rappresentazione dei rischi prevedibili ed enfatizzare, invece, quella dei benefici attesi.

I C.E.T. accertano altresí che nel protocollo sia stabilito che la manifestazione del consenso per iscritto o, se necessario, a mezzo di registrazione audiovisiva o di altro dispositivo appropriato, avvenga dopo il decorso di un congruo periodo di riflessione – eventualmente condotto con l'ausilio di persone di propria fiducia – e previa verifica della corretta comprensione dell'intero contenuto della suddetta "Scheda".

§ 5 – Effettività ed efficacia della tutela della persona

Allo scopo di rendere effettiva ed efficace la salvaguardia dei

diritti della persona partecipante agli studi clinici, i C.E.T. sono dislocati sull'area nazionale in modo da garantire che le valutazioni delle sperimentazioni cliniche siano compiute non in via generale ad astratta, ma sempre con riguardo alla specifica realtà territoriale e quindi ai concreti contesti umani, culturali, sociali, sanitari ed economici in cui esse sono condotte.

§ 6 – Multidisciplinarietà ed interdisciplinarietà dei C.E.T.

Caratteri fisionomici dei C.E.T sono la multidisciplinarietà e la interdisciplinarietà. La prima, attinente al loro profilo strutturale, risponde alla ineludibile esigenza che i pareri da essi espressi sui singoli protocolli sperimentali siano la risultante di una valutazione di natura non soltanto biomedica e statistica, ma anche psicologica, etica, deontologica, giuridica ed economica. La seconda, inerente al loro profilo funzionale, è diretta a scongiurare il rischio di una "specializzazione" degli stessi, suscettibile di dar luogo a disguidi analoghi a quelli ascrivibili alla deplorata "frammentazione" del sapere medico.

§ 7 – Doveri dei componenti dei C.E.T. e delle Segreterie Tecnico-Scientifiche

I componenti dei C.E.T. e delle Segreterie Tecnico-Scientifiche si impegnano a curare il proprio aggiornamento, anche partecipando alle iniziative programmate a tal fine, a collaborare per la soluzione di eventuali problemi insorgenti nell'adempimento delle loro rispettive funzioni e ad evitare situazioni di conflitto di interessi con i finanziatori e con gli sperimentatori.

§ 8 – Inscindibilità della valutazione scientifica e di quella etica degli studi clinici

Data l'interdipendenza tra la scientificità di uno studio clinico e l'eticità dello stesso, i C.E.T. compiono la valutazione interdisciplinare dei singoli protocolli sperimentali sia sotto il profilo scientifico sia sotto quello etico, accertandone anche la rilevanza per la collettività.

A questi fini i C.E.T. verificano sempre l'entità dei dati preclinici, se esistono, sui quali è fondato il "razionale" dello studio ed accertano che in ogni protocollo sia inclusa la revisione sistematica dello stato delle conoscenze relative al trattamento oggetto dello stesso.

§ 9 – Rapporti tra la persona inclusa nella sperimentazione e i C.E.T.

La persona partecipante allo studio clinico ha diritto a prendere contatto in ogni tempo con il C.E.T. di riferimento, allo scopo di ottenere ulteriori informazioni e chiarimenti in merito agli obbiettivi ed ai rischi correlati, alle modalità, alla conduzione, alla durata, agli eventuali emendamenti sostanziali all'originario disegno sperimentale ed alla eventuale chiusura anticipata dello studio.

§ 10 – Indipendenza, autonomia e idoneità degli sperimentatori

Ai fini della tutela dei diritti inviolabili della persona coinvolta nei protocolli sperimentali e nell'interesse della collettività, i C.E.T. verificano l'indipendenza e l'autonomia degli sperimentatori mediante l'analisi del contenuto dei contratti di sperimentazione e l'assenza di conflitti di interessi potenziali e/o attuali.

Per l'accertamento della idoneità degli sperimentatori i C.E.T. valutano i profili scientifici e professionali dei singoli componenti della *équipe* sperimentale.

Dovendo svolgere la loro attività in linea con elevati livelli qualitativi, gli sperimentatori curano il loro costante aggiornamento anche partecipando ai corsi di cui al § 17.

§ 11 – Copertura assicurativa contro i danni da sperimentazione

In merito all'assicurazione contro i danni da sperimentazione clinica eventualmente subiti dalla persona partecipante alla stessa, i C.E.T., oltre all'adempimento dei cómpiti loro attribuiti dalla normativa vigente, si impegnano a verificare che, tra le informazioni fornite alla persona, siano comprese quelle inerenti alle condizioni generali di polizza piú significative, in primo luogo quelle relative ai casi di esclusione del diritto al "risarcimento" e di decadenza dallo stesso.

§ 12 – Associazioni di pazienti

È necessario che le Associazioni di pazienti esenti da conflitti di interessi si esprimano, nelle sedi competenti e in base a criteri e modalità da stabilire, in merito alla determinazione delle priorità fra le ricerche cliniche attinenti a patologie bisognose di nuovi o innovativi trattamenti.

§ 13 – Organismo nazionale con funzione consultiva

La necessità di pervenire a soluzioni concordanti dei problemi scientifici e/o etico-deontologici e/o giuridici di notevole complessità e di rilevanza generale, emergenti in sede di valutazione di protocolli sperimentali, con significativi riflessi sulla tutela delle persone, impone ai C.E.T. di riferimento di interpellare senza indugio, tramite i loro Presidenti, l'Organismo nazionale di supporto e di consulenza in àmbito sperimentale – richiedendo, se necessario, la convocazione di riunioni collegiali – per la ricerca di soluzioni condivise e ispirate al principio della preminenza della dignità e dei diritti fondamentali della persona.

§ 14 – Studi clinici non farmacologici

Pur essendo oggetto di questa "Carta" le sperimentazioni cliniche di medicinali, i princípi enunciati nei paragrafi precedenti si riferiscono anche alle sperimentazioni cliniche non farmacologiche.

Quanto ai paragrafi seguenti, essi sono estensibili a queste ultime, compatibilmente con le specificità e gli assetti normativi delle stesse.

PARTE SECONDA

LA TUTELA DELLE PERSONE NELLE DIVERSE TIPOLOGIE DI SPERIMENTAZIONE

§ 15 – Partecipazione alle sperimentazioni cliniche

Ai fini di una decisione consapevole e ponderata circa la partecipazione ad uno studio sperimentale, la persona ha diritto di conoscere anzitutto se esso è finalizzato esclusivamente all'acquisizione di nuove conoscenze in àmbito biomedico (sperimentazione c.d. scientifica) oppure se è destinato alla ricerca di nuovi trattamenti di prevenzione o diagnostici o terapeutici o riabilitativi (sperimentazione c.d. applicativa).

§ 16 – Studi interventistici e osservazionali

È dovere dei C.E.T. accertare se il protocollo oggetto della loro valutazione debba essere incluso nella categoria degli studi interventistici o in quella degli studi osservazionali, indipendentemente dalla qualifica ad esso attribuita dallo *sponsor* o dallo sperimentatore.

§ 17 – Sperimentazioni indipendenti

Allo scopo di sostenere le sperimentazioni indipendenti ed a garanzia delle persone in esse coinvolte – identificata la fonte delle risorse economiche destinate alla conduzione di questi studi, ai fini

dell'accertamento della loro natura non commerciale – i C.E.T. organizzano, a beneficio degli sperimentatori, corsi di formazione e di aggiornamento finalizzati alla progettazione di studi clinici accurati dal punto di vista etico e da quello scientifico.

§ 18 – Studi clinici di "non inferiorità"

Date le serie riserve nutrite dalla letteratura maggioritaria nei riguardi delle sperimentazioni "con disegno di non inferiorità" sul piano scientifico e su quello etico, è cómpito dei C.E.T verificare con particolare attenzione che dalle informazioni da rendere alla persona "arruolabile" emerga con la massima chiarezza la finalità dello studio, consistente non nell'accertare la superiorità del trattamento in sperimentazione, ma nel valutarne il margine di non inferiorità rispetto a quello esistente, con cui è posto a confronto.

Esso va progettato in modo che gli eventuali minori benefici connessi all'impiego del nuovo trattamento in sperimentazione siano compensati da altri vantaggi clinicamente rilevanti per i pazienti e per la collettività e valutabili nello stesso studio.

I C.E.T. accertano che le sperimentazioni di "non inferiorità" non perseguano esclusivamente fini "promozionali".

§ 19 – Sperimentazioni con l'impiego del *placebo*

È cómpito dei C.E.T. accertare che, con riferimento agli studi clinici randomizzati, nei gruppi di controllo venga impiegato il miglior trattamento disponibile, anche per dosaggio e durata, per la patologia alla quale si riferisce la sperimentazione.

Pertanto, l'uso del *placebo* è giustificato quando non vi sono terapie disponibili.

Soltanto in casi particolari – da valutare attentamente sotto il profilo metodologico e sotto quello scientifico – è consentito impiegare il *placebo* anche quando esiste un trattamento di riferimento, purché il suo uso non esponga a rischi aggiuntivi la persona partecipante alla sperimentazione.

I C.E.T. verificano che le ragioni alla base della decisione di utilizzare il *placebo* in casi particolari siano esposte chiaramente nella "Scheda informativa" destinata al paziente.

§ 20 – Emendamenti sostanziali ai protocolli

In caso di presentazione di emendamenti sostanziali dei protocolli già valutati favorevolmente, i C.E.T. di riferimento provvedono ad esaminarli con particolare accuratezza, al fine di accertarne la congruenza con l'originario disegno del protocollo a cui si riferiscono. Se tale requisito non è ravvisabile gli emendamenti non possono essere approvati.

§ 21 – Sperimentatori, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta

Qualora dell'*équipe* dello studio clinico facciano parte medici di medicina generale e/o pediatri di libera scelta, i C.E.T., nell'interesse prioritario della persona inclusa nello stesso, forniscono la garanzia della idoneità degli stessi a svolgere attività sperimentale, mediante la verifica della loro iscrizione nell'apposito Registro tenuto e

periodicamente aggiornato dalla Regione.

I medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta – anche se non iscritti nel suddetto Registro – in caso di partecipazione dei loro assistiti allo studio clinico e a maggior tutela degli stessi, hanno il diritto/dovere di ottenere dagli sperimentatori informazioni sull'andamento del percorso sperimentale e sui risultati acquisiti al suo termine.

§ 22 – Sperimentazioni in àmbito genetico

Con specifico riferimento alle sperimentazioni genetiche (o implicanti indagini genetiche), i C.E.T., in sede di analisi del rapporto rischi/benefici, tengono conto di tutti i rischi dai quali possono derivare danni per la persona inclusa nello studio (ed eventualmente per i suoi consanguinei), in ragione della "sensibilità" dei dati ricavabili da questa tipologia di studi.

§ 23 – Sperimentazioni altamente innovative

Risultando non ancóra esauriente la conoscenza dell'interazione delle nanoparticelle, delle cellule staminali e dei trattamenti immunologici, isotopici e radioterapici piú avanzati con i sistemi biologici, e quindi l'attuale incertezza circa la determinazione dei rischi conseguenti, è dovere dei C.E.T. compiere una valutazione particolarmente accurata dei relativi protocolli sperimentali, con specifico riferimento alla correttezza, alla comprensibilità e alla completezza dell'informazione da rendere alla persona partecipante allo studio, al fine di porla in grado di esercitare il suo diritto di

autodeterminazione con la consapevolezza e la ponderazione necessarie.

§ 24 – Sperimentazioni in campo anestesiologico

In considerazione del forte impatto emotivo suscitato nelle persone candidate ai trattamenti anestesiologici generali, sono auspicabili sperimentazioni di nuovi approcci relazionali ed informativi su questi interventi, allo scopo di rendere gli stessi meno "traumatici" sotto il profilo psicologico.

§ 25 – Sperimentazioni con persone ospedalizzate

Nei casi in cui la persona partecipante allo studio clinico sia ospedalizzata e il curante si identifichi con lo sperimentatore, è da accogliere l'eventuale richiesta della stessa ad essere informata prima di ricevere un trattamento, se questo si riferisca all'ordinario percorso terapeutico inerente alla sua patologia o attenga allo studio sperimentale per il quale ha prestato il consenso all'atto del suo "arruolamento".

§ 26 – Sperimentazioni di genere

Oltre all'incremento delle sperimentazioni cliniche per patologie tipicamente femminili e all'osservanza delle cautele richieste dalle loro condizioni (v. §§. 35, 36 e 37), le persone di genere femminile hanno diritto all'ampliamento della loro partecipazione agli studi clinici per patologie indipendenti dal genere. In quest'ultimo caso

la partecipazione ad ogni fase dello studio deve essere garantita a prescindere dal genere.

Durante la conduzione della sperimentazione esse hanno diritto ad un accurato monitoraggio delle proprie condizioni psico-fisiche, che tenga conto della diversità di genere sia sul piano farmacocinetico e farmacodinamico sia per ogni altro aspetto rilevante per la sperimentazione.

Le analisi dei dati e dei risultati acquisiti a conclusione dello studio clinico devono essere differenziate per genere.

Nel corso delle sperimentazioni che coinvolgono persone intersessuali, agli sperimentatori è raccomandata una particolare vigilanza circa le possibili interazioni del nuovo trattamento con il profilo ormonale delle stesse.

§ 27 – Sperimentazioni in medicina procreativa

Avvertendosi l'esigenza di ulteriori indagini sugli effetti collaterali, a medio e a lungo termine, riconducibili all'impiego delle varie tecniche di procreazione medicalmente assistita e ai trattamenti farmacologici ad esse collegati, urge, ai fini della tutela della donna e del nascituro, l'incentivazione, in primo luogo su iniziativa delle Associazioni scientifiche del settore, di protocolli sperimentali orientati nella suddetta direzione.

§ 28 – Sperimentazioni in area oncologica

In considerazione della innovatività dei farmaci oggetto degli studi clinici in àmbito oncologico, in sede di valutazione degli stessi è cura

dei C.E.T. accertare che nei relativi protocolli sia riservata la massima attenzione al principio di proporzionalità, ai rischi prevedibili, alla durata e alla qualità di vita della persona "arruolata" aderente alle sue scelte esistenziali.

§ 29 – Sperimentazioni con finalità "potenziative"

Nel caso di una richiesta di parere relativo ad un protocollo sperimentale avente ad oggetto il potenziamento, oltre i parametri fisiologici dell'organismo umano, delle capacità fisiche e/o psichiche di persone sane – stante la disparità di vedute nella comunità scientifica circa l'ammissibilità di trattamenti di *human enhancement* – il Presidente del C.E.T. di riferimento promuove, su richiesta di uno o piú componenti dello stesso, l'elaborazione di un parere, anche con l'eventuale intervento di esperti esterni, in merito alla ammissibilità dello studio presentato.

Del suddetto parere va tenuto conto, per gli aspetti generali, anche in sede di valutazione di eventuali futuri studi con finalità "potenziative".

§ 30 – Studi clinici "pilota" o "esplorativi"

Ferma l'opportunità di individuare sul piano concettuale – eventualmente con la collaborazione dell'Organismo di cui al § 13 – i caratteri fisionomici degli studi clinici "pilota" o "esplorativi", è attribuito ai C.E.T. il cómpito di verificare in concreto che in essi sussistano tutte le condizioni idonee ad assicurare alla persona partecipante agli stessi una tutela adeguata al prevedibile maggior

rischio al quale è esposta in questa tipologia di sperimentazioni, tenuto conto dei dati disponibili nella letteratura in materia.

§ 31 – Sperimentazioni di Fase 1 con persone sane

Data la finalità degli studi clinici di Fase 1, i C.E.T. valutano con particolare accuratezza le modalità di partecipazione della persona sana e le informazioni da renderle, con specifico riferimento alla descrizione analitica dei rischi a cui sarebbe esposta ed alle misure apprestate per farvi fronte; ciò allo scopo di porla in condizione di autodeterminarsi consapevolmente circa la partecipazione al procedimento sperimentale.

Ai fini della salvaguardia della salute della persona sana disponibile ad essere inclusa nello studio clinico, è indifferibile l'istituzione, a livello internazionale, di un sistema informatizzato al quale poter accedere per verificare che, nel caso di una sua partecipazione ad altre sperimentazioni, sia stata osservata la necessaria pausa temporale fra la conclusione dello studio precedente e l'inizio del successivo.

Allo scopo di ridurre l'area d'incidenza del danno derivante dalla eventuale tossicità del trattamento in sperimentazione, questo va somministrato non contemporaneamente a tutte le persone partecipanti allo studio, ma a ciascuna di esse con appropriati intervalli temporali fra un trattamento ed il successivo e fra persona e persona. Questa procedura va descritta chiaramente nei protocolli e valutata dai C.E.T. di riferimento.

PARTE TERZA

LA TUTELA DELLA PERSONA "VULNERABILE" NEGLI STUDI CLINICI

§ 32 – Sperimentazioni in pediatria

Sul consolidato presupposto che il minore non è un "adulto in miniatura", va sollecitato l'incremento di studi clinici su farmaci a lui specificamente destinati, allo scopo di offrire ai curanti una serie di medicinali approvati sulla base di sperimentazioni condotte su "popolazioni" pediatriche distinte in base ai diversi stadi di sviluppo fisiologico (neonati pretermine, neonati, lattanti, bambini, adolescenti), con la conseguente riduzione dei rischi connessi all'impiego nella pratica clinica di farmaci *off-label*.

Ferme le attribuzioni conferite dalla legge ai genitori (o ad altri rappresentanti legali) – dei quali si auspica una adeguata sensibilizzazione nei riguardi della ricerca in àmbito pediatrico ed ai quali gli sperimentatori hanno cura di fornire periodicamente le informazioni sull'andamento della sperimentazione in corso – i C.E.T. di riferimento verificano, ai fini dell'assenso del minore (provvisto di una sufficiente capacità di discernimento) allo studio clinico, che egli sia informato in merito agli obbiettivi e alle indagini in esso previsti con modalità adeguate alla sua età ed al grado della sua maturità cognitiva.

§ 33 – Sperimentazioni pediatriche e indagini invasive

Nelle sperimentazioni con neonati, lattanti e bambini in cui

sono previsti esami particolarmente invasivi – come, ad esempio, intubazioni tracheali o esofagee, colonscopie, biopsie, punture spinali, manometrie ano-rettali – suscettibili di recare ad essi traumi psichici e danni fisici a causa delle dimensioni e della fragilità delle loro strutture anatomiche – è impegno dei C.E.T. accertare se gli stessi siano o no indispensabili per la conduzione dello studio.

§ 34 – Sperimentazioni con pre-adolescenti e adolescenti con disturbi mentali

Nei protocolli sperimentali in cui sono coinvolte persone in età pre-adolescenziale o adolescenziale affette da disturbi mentali ed aventi ad oggetto psicofarmaci, la valutazione dei C.E.T va condotta con particolare accuratezza sulla composizione dell'*équipe* dei ricercatori (in cui va raccomandata la presenza di uno psicologo dell'età evolutiva), sulla conduzione e sulla durata degli studi, data la possibile interferenza di questa categoria di medicinali con lo sviluppo cognitivo dei partecipanti.

§ 35 – Sperimentazioni con donne in età fertile o in gravidanza o in allattamento

In relazione alle donne in età fertile o in gravidanza o in allattamento, ai C.E.T. è demandato il cómpito di controllare che esse (ed i loro *partners*) ricevano dallo sperimentatore una esauriente e comprensibile informazione sui rischi connessi allo studio clinico a cui sono invitate a partecipare, in rapporto, rispettivamente, ad una eventuale gravidanza, al nascituro e al nato, nonché sulle misure idonee a prevenire eventi indesiderati nel modo piú efficace possibile e sempre rispettoso delle convinzioni etiche personali.

§ 36 – Sperimentazioni con gestanti

Nei casi in cui sia necessario che la sperimentazione venga condotta durante la gravidanza – considerato che lo stato gravidico incide sull'assorbimento, sul metabolismo e sull'escrezione dei farmaci e che i medicinali utilizzati durante la gestazione sono somministrati, nella prassi, piú sulla base di dati esperienziali che sulla scorta di specifiche conoscenze scientifiche – è dovere dei C.E.T. competenti effettuare una accurata valutazione del rapporto rischi/benefici per ciascun protocollo ed accertare che nello stesso sia programmato un sistematico monitoraggio delle condizioni della gestante, del nascituro e, se avvenuto il parto, del nato.

Il monitoraggio del bambino va protratto per un ragionevole periodo di tempo dopo la chiusura dello studio, mediante il coinvolgimento del pediatra di famiglia, adeguatamente informato.

§ 37 – Sperimentazioni con donne in menopausa

Nel valutare i protocolli aventi ad oggetto trattamenti ormonali per il controllo dei disturbi connessi alla menopausa, i C.E.T. hanno cura di accertare che i farmaci utilizzati negli studi clinici progettati per questo scopo non presentino un rapporto rischi/benefici sfavorevole circa le complicanze di natura cardiologica e oncologica.

§ 38 – Sperimentazioni in campo psichiatrico

In materia di sperimentazioni cliniche in àmbito psichiatrico, la persona ha diritto a che gli studi clinici vengano condotti

preferibilmente senza associazione di farmaci e sotto costante controllo medico da parte della Struttura in cui essa è ricoverata o, se non o non piú ospedalizzata, dei Dipartimenti di Salute Mentale, in modo da fronteggiare tempestivamente eventuali reazioni avverse.

§ 39 – Sperimentazioni neurologiche avanzate

Implicando gli studi avanzati in campo neurologico l'impiego di cellule staminali e di tecnologie genetiche, con conseguenti problemi etici e giuridici di non agevole soluzione, è avvertito il bisogno urgente di un confronto tra i C.E.T., l'Organismo di cui al § 13, le Associazioni dei pazienti e i rappresentanti delle Autorità regolatorie, ai fini della elaborazione di soluzioni condivise.

§ 40 – Sperimentazioni neuropsichiatriche e collaborazione dei medici curanti

Considerata la particolarità del rapporto che si instaura tra la persona affetta da patologie psichiatriche o neurologiche ed il proprio curante, essa ha diritto a che quest'ultimo partecipi con lo sperimentatore alla fase dell'informazione sul protocollo sperimentale ed a quella della manifestazione del consenso o del rifiuto alla partecipazione allo stesso.

§ 41 – Sperimentazioni con persone incapaci e in situazioni di emergenza

Con riferimento agli studi clinici con persone incapaci ed a quelli condotti in situazioni di emergenza, che hanno suscitato numerosi e

delicati interrogativi, tali da indurre il legislatore sovranazionale ad includere nel Regolamento U.E., n. 536/2014, puntuali e dettagliate norme (artt. 31 e 35), è dovere prioritario dei C.E.T. vigilare affinché le stesse siano correttamente interpretate ed integralmente applicate.

§ 42 – Sperimentazioni con persone affette da *locked-in syndrome*

Pur non essendo frequente, allo stato, la diagnosi di *locked-in syndrome*, particolare attenzione richiedono le peculiari condizioni in cui versa la persona che ne è affetta anche in sede di sperimentazione clinica.

Pertanto, accertata la permanenza delle capacità cognitive e volitive, essa ha diritto a ricevere tutte le informazioni in merito allo studio clinico propostole e ad esprimere – con procedure e modalità giudicate idonee dai C.E.T. di riferimento – la sua decisione circa l'adesione allo (o il rifiuto dello) stesso.

§ 43 – Sperimentazioni con persone anziane

Posto che dà luogo a non poche criticità il riferimento alle persone anziane dei risultati derivanti da sperimentazioni inerenti a popolazione giovane-adulta, vanno incrementati gli studi clinici riservati esclusivamente ad esse, in particolare a quelle affette da diverse patologie e quindi sottoposte a piú di una terapia farmacologica.

A tutela della sicurezza e del benessere delle stesse, i C.E.T. di competenza accertano che nei protocolli sia previsto un adeguato programma di monitoraggio delle loro condizioni psico-fisiche.

§ 44 – Sperimentazioni con persone affette da malattie rare

Premesso che chiunque ha diritto a fruire degli appropriati trattamenti sanitari qualunque sia la natura della patologia da cui è affetto, i C.E.T. verificano che i protocolli sperimentali aventi ad oggetto farmaci destinati alla cura di malattie rare ed ultra-rare siano progettati con la stessa accuratezza, sotto il profilo scientifico e sotto quello etico, impiegata per gli altri studi clinici, avendo comunque riguardo alle difficoltà di arruolamento dipendenti dal grado di rarità della patologia.

In proposito, allo scopo di incrementare il numero di queste sperimentazioni, si auspica, oltre alla sensibilità delle Strutture presso le quali esse si svolgono, il potenziamento dei necessari mezzi finanziari, provenienti da risorse stanziate da Enti pubblici e privati nonché da contributi offerti da cittadini, a séguito di campagne di sensibilizzazione organizzate a cura del Ministero della Salute, d'intesa con le Regioni e con le Associazioni di pazienti.

§ 45 – Sperimentazioni con persone affette da patologie allo stadio terminale

Nelle sperimentazioni con persone affette da patologie in fase terminale va sempre tutelato il loro diritto al sollievo della sofferenza e ad una morte dignitosa. Pertanto, è cómpito dei C.E.T. accertare che l'*équipe* sperimentale sia affiancata da esperti in cure palliative e terapia del dolore, in grado di prestare loro immediata assistenza per l'intera durata degli studi clinici.

§ 46 – Sperimentazioni con persone "fragili"

Hanno diritto ad accedere alle sperimentazioni cliniche anche le persone appartenenti a fasce sociali disagiate e a minoranze etniche, relativamente alle quali i C.E.T. vigilano affinché le informazioni da rendere loro, ai fini di un consenso realmente libero, informato e consapevole, siano fornite con modalità appropriate e ne sia sempre accertata la comprensione con l'ausilio, se necessario, di mediatori culturali.

PARTE QUARTA

CHIUSURA DEI PROCEDIMENTI SPERIMENTALI E TUTELA DELLA PERSONA

§ 47 – Diritto della persona alla conoscenza dei risultati della sperimentazione

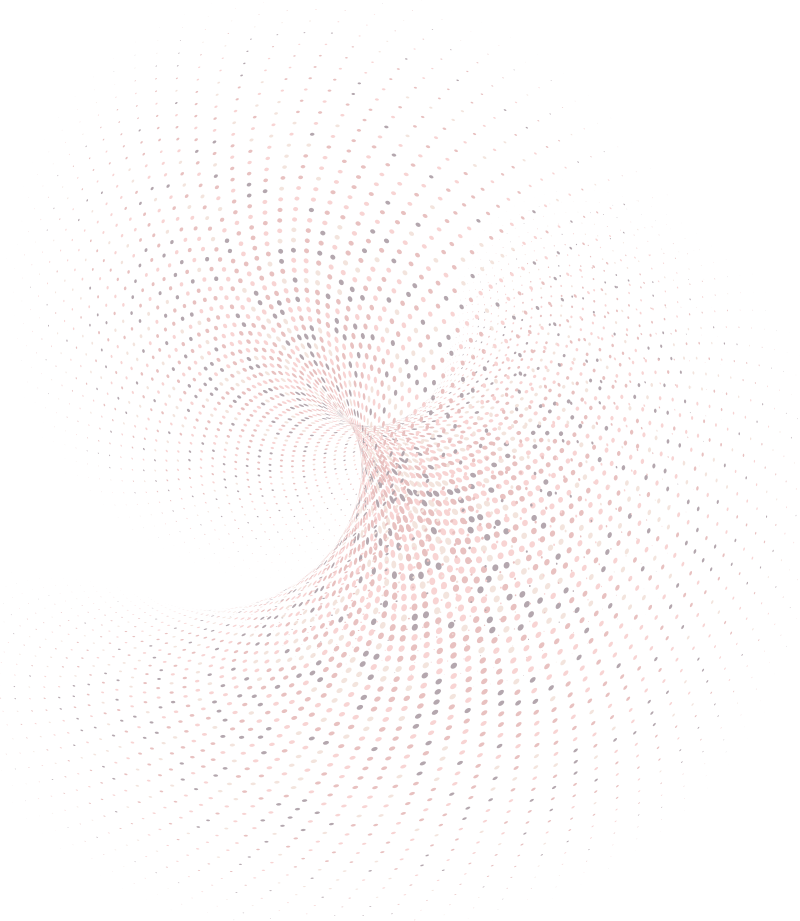
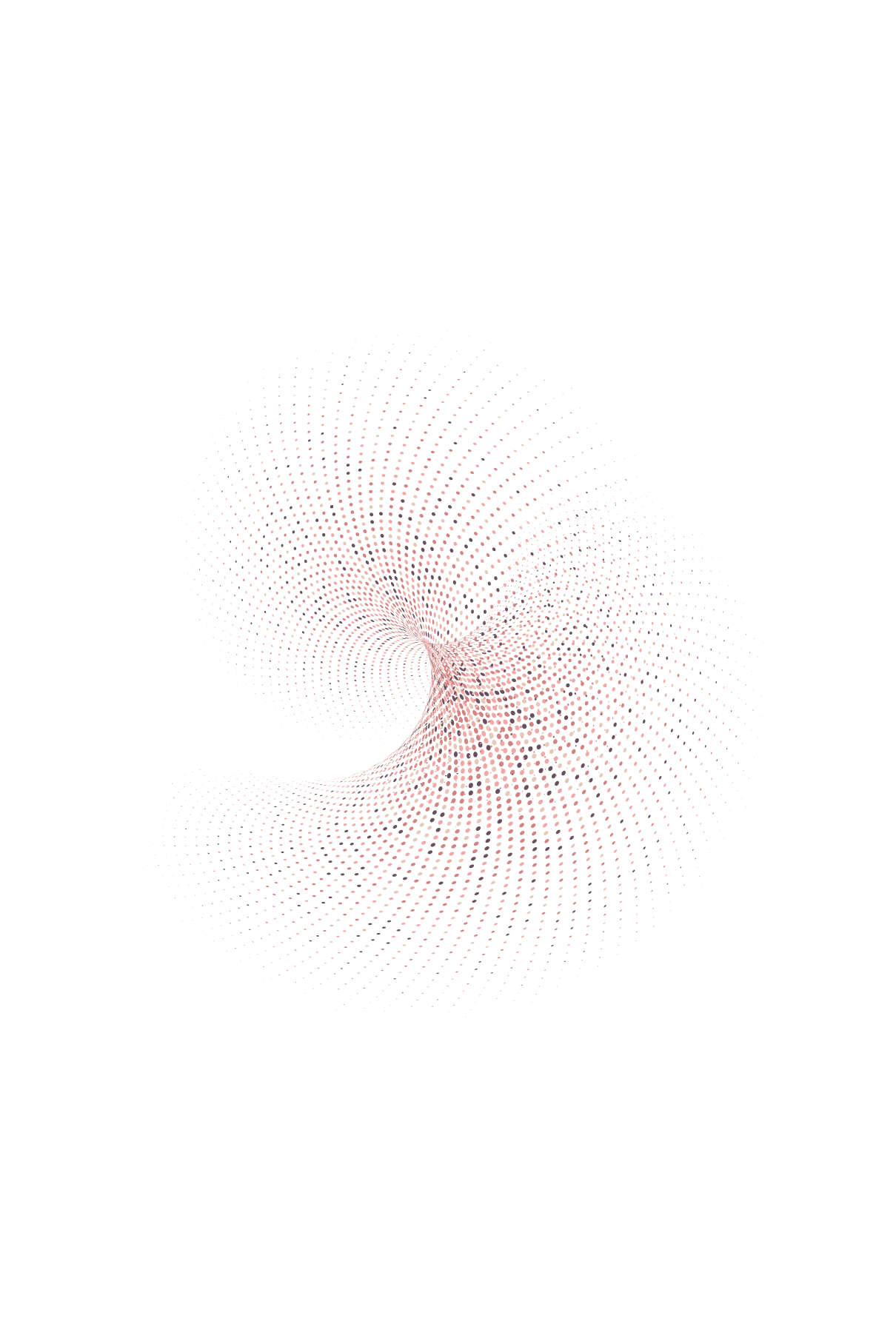
Concluse le sperimentazioni – i cui risultati, anche se negativi, devono essere resi pubblicamente disponibili – le persone partecipanti alle stesse hanno diritto di contattare i C.E.T. di riferimento qualora ritengano di non aver avuto dagli sperimentatori esaurienti e comprensibili informazioni circa il loro esito. I C.E.T. si adoperano per rimediare a tale disfunzione.

Al termine degli studi clinici randomizzati, controllati e in cieco, le persone che vi hanno partecipato hanno altresí la facoltà di essere informate – ove il disegno degli stessi lo permetta – sulla natura del trattamento ricevuto durante lo svolgimento delle sperimentazioni.

§ 48 – Sperimentatori e *mass-media*

Al fine di evitare di ingenerare nelle persone partecipanti agli studi clinici aspettative suscettibili di rivelarsi insussistenti, risulta eticamente doveroso che gli sperimentatori si astengano dal diffondere notizie e dal rilasciare interviste sui *mass-media* concernenti sperimentazioni non ancóra concluse.

A chiusura delle stesse, il principio di trasparenza esige che essi evitino di pubblicare articoli e di rilasciare interviste contenenti dati e risultati non (o non del tutto) coincidenti con quelli indicati nel

rapporto finale comunicato all'Autorità regolatoria.

I C.E.T, nel rispetto delle loro competenze e nell'àmbito dell'autonomia loro riconosciuta dalla normativa vigente, si impegnano nella individuazione delle misure idonee a rendere effettivi questi comportamenti.