

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “ FEDERICO II”



**DIPARTIMENTO DI STUDI UMANISTICI
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE FILOSOFICHE
XXXI CICLO**

**SPERIMENTAZIONE SULL’UOMO E INTEGRITA’ NELLA
RICERCA: PROBLEMI ETICI E GIURIDICI**

Coordinatore:

Ch.mo prof. Edoardo Massimilla

Tutor:

Ch.ma prof.ssa Emilia D’Antuono

Candidata

Marina Giulia Annarosa De Palma

Anno Accademico 2017/2018

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO I

TUTELA DELLA RICERCA SCIENTIFICA NELLA COSTITUZIONE ITALIANA

- 1. Libertà di ricerca e tutela costituzionale**
- 2. Le competenze regionali**
- 3. Diritti dell'uomo e ricerca scientifica**
- 4. La normativa comunitaria**
- 5. La normativa nazionale**

CAPITOLO II

LA RICERCA SCIENTIFICA SUL CORPO DEL VIVENTE

- 1. La sperimentazione**

- 2. I soggetti della sperimentazione**
- 3. Le fasi della sperimentazione**
- 4. Metodologia di studio**
 - 4.1 La metodologia classica e sperimentazione contro placebo*
 - 4.2 Ricerca traslazionale*
 - 4.3 Cure compassionevoli: prima sperimentazione sull'uomo*
- 5. Protocollo di ricerca**
- 6. Il consenso informato: elementi, forma e sviluppo**
- 7. Indennizzo e compensi per studi clinici**

CAPITOLO III

LA SPERIMENTAZIONE SULLE CATEGORIE DI PERSONE VULNERABILI

- 1. Premessa**
- 2. I minori**
 - 2.1. Vulnerabilità*
 - 2.2. Ragioni e difficoltà della ricerca*
 - 2.3. Consenso informato del minore: età diversa, diverse questioni*
 - 2.4. Ricerca con benefici (diretti o indiretti) o senza benefici*
 - 2.5. La ponderazione dei rischi*
- 3. Gli incapaci**
 - 3.1. Premessa*

3.2. *La sperimentazione sul maggiorenne incapace in stato di emergenza*

3.3. *Conclusione*

4 Le donne

4.1. *Problematiche etiche*

4.2. *Le linee guida nazionali e internazionali*

CAPITOLO IV

I COMITATI ETICI

1. Definizioni e tipologie di comitati etici

2. Lo sviluppo dei comitati etici in Italia

3. La valutazione

CAPITOLO V

L'INTEGRITÀ NELLA RICERCA

1. Nascita ed estensione della *misconduct*

2. I precursori dell'inganno

3. Aspetti e contenuti dell'inganno scientifico

4. Le ragioni del ‘peccare’
5. Come tutelare la *research integrity*
6. L’Italia: linee guida per i ricercatori

APPENDICE

LE CARTE INTERNAZIONALI

DIRETTIVE E REGOLAMENTI EUROPEI

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEI MAGGIORI COMITATI, ORGANISMI E ISTITUZIONI

ETICHE

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI SULLA SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI SULLA INTEGRITÀ NELLA RICERCA

INTRODUZIONE

Il lavoro di ricerca ha come fine l'analisi delle problematiche etiche e giuridiche che nascono dalla ricerca scientifica, quale momento cruciale nei rapporti tra sperimentazione clinica sull'uomo e il diritto, a tutela della dignità dell'uomo.

Oggetto di studio e riflessione nel primo capitolo è quello di inquadrare la libertà di ricerca nei confini costituzionali dati dagli artt. 9 e 33 della Costituzione.

Comprendere la portata effettiva della nozione di ricerca scientifica presuppone poi una necessaria considerazione dell'impianto formale personalistico della Costituzione, e quindi del bilanciamento di interessi tra la persona umana da una parte, i suoi diritti fondamentali, e lo sviluppo della scienza dall'altra.

Nuove discipline come la bioetica e il biodiritto nascono dalla crescente preoccupazione che l'evoluzione della scienza verso aspetti 'oltre il naturale' possano ledere la dignità dell'uomo.

Il problema dell'opportunità e dei limiti della scienza e delle biotecnologie occupa un posto centrale nel dibattito attuale. E pare sempre più complesso dare una appropriata risposta alla domanda del sociologo bioeticista americano Jeremy Rifkin: "Il potere delle nuove tecnologie genetiche è un appropriato esercizio di potere? Salvaguarda e aumenta piuttosto che destabilizzare e diminuire la diversità biologica del pianeta? È facilmente gestibile o è in fondo incontrollabile? Protegge le opportunità o sminuisce le opportunità per le generazioni future e per le altre creature che vivono con noi? Promuove il rispetto per la vita o lo diminuisce? Se facciamo un'analisi costi-benefici, fa più male che bene?"¹.

A livello internazionale si traccia il percorso che fin dagli anni '40 è stato fatto

¹ J. RIFKIN, *Il secolo biotech*, trad. it., Milano 2003, p. 363.

dalla ricerca, muovendo dalla considerazione che questa e lo sviluppo tecnologico, da una dimensione estremamente limitata economicamente, si rafforza con la realizzazione di uno spazio europeo nel quale i ricercatori, le conoscenze scientifiche e le tecnologie circolano liberamente per incrementare la sua competitività. Si susseguono trattati quali quelli di Maastricht (1992), Amsterdam (1997), Lisbona (2007) ed ora il regolamento più recente in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano: *Regolamento n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014*, che abroga la direttiva 2001/20/CE. Con tale Regolamento, che rappresenta attualmente la normativa di riferimento per la Comunità europea, è stata nuovamente rinnovata la normativa in materia di sperimentazioni cliniche. La scelta del legislatore europeo di ritornare a disciplinare la suddetta materia con un Regolamento, piuttosto che con una Direttiva, si giustifica con l'esigenza di arrivare ad una maggiore uniformità normativa, particolarmente avvertita nel campo di una attività che richiede molto spesso la cooperazione di più Paesi membri.

Nel secondo capitolo si esamina la ricerca scientifica e clinica sul corpo del vivente, descrivendo come si forma una ricerca, gli sponsor, i ricercatori, i soggetti, l'ambiente, il metodo e i requisiti nei loro aspetti etici e giuridici che la caratterizzano.

Si considera oltre alla metodologia di ricerca 'classica', la ricerca traslazionale che pone in risalto un sistema di ricerca a carattere circolatorio: dal laboratorio al letto del paziente e viceversa, evidenziando vantaggi e rischi di tale applicazione clinica.

Viene, poi, trattata la possibilità delle c.d. 'cure compassionevoli' nell'ambito della libertà di cura e l'impiego del placebo nella sperimentazione.

Particolare attenzione viene posta al 'consenso informato', alla sua evoluzione nel panorama europeo, al suo riconoscimento nel nostro ordinamento

giuridico e costituzionale.

La ricerca sperimentale e clinica può anche per necessità coinvolgere categorie di persone vulnerabili come i minori e gli incapaci. Allorquando tali soggetti si trovino in una situazione di incapacità fisica o mentale o in particolari condizioni di salute o di ambiente, i requisiti della volontà assumono tutta la loro valenza. Le stesse Carte regionali e internazionali raccomandano in via generale che qualsiasi pratica sperimentale che vede coinvolte persone che non hanno la capacità di dare un consenso, ad esse debba essere garantita una specifica protezione, fondata su parametri etici e legali adottati dagli Stati.

In merito alla sperimentazione su questi soggetti vulnerabili si evidenziano nel terzo capitolo le più specifiche difficoltà che la sperimentazione incontra, sottolineando come sia importante e indispensabile che un farmaco venga prescritto soltanto accertate le sue qualità specifiche nei confronti di una determinata categoria di persone e come, di contro, tutte le volte nelle quali l'efficacia non è nota o è assente, si sottopone il paziente a un rischio, seppure limitato, a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo.

Tematiche evidenziate sono quelle di chi sia autorizzato a dare il consenso informato, il rapporto benefici/rischi e le diverse modalità nel determinarlo, il carattere esclusivo della ricerca nei confronti di quella categoria di soggetti, la gratuità o il mero rimborso delle spese.

In relazione alla donna, poi, la mancanza di studi sperimentali che tengano conto della differenza sessuale nell'ambito farmacologico risulta ancora più problematica a causa delle nuove condizioni di salute/malattia della stessa, nel contesto del mutamento generale della condizione femminile: si pensi alla partecipazione al mondo del lavoro e come nel contesto politico sociale la marginalizzazione della donna tenda sempre più a ridursi. Alcune delle malattie considerate 'maschili' tendono oggi ad essere più frequenti nelle donne.

La questione bioetica della mancata partecipazione della donna alle varie fasi della ricerca, e, dunque, di un approccio neutrale della ricerca e della medicina sperimentale rispetto alla differenza sessuale, è emersa in modo preponderante negli ultimi anni, soprattutto negli Stati Uniti, mentre in Italia sono ancora pochi gli studi in questo ambito, anche se si registra una tendenza a tenere in maggiore considerazione tale categoria di soggetti.

Nell'indagine si tiene conto delle attuali linee guida nazionali e internazionali che regolamentano questo genere di ricerca.

Nel quarto capitolo oggetto di riflessione sono i Comitati etici per la sperimentazione: la nascita, i compiti, i criteri di valutazione. La ragione primaria del loro essere è quella di verificare la finalità della ricerca, gli strumenti e le metodologie che essa prevede e controllare che si realizzi in conformità ad un piano etico che privilegi la tutela e la promozione della dignità di ogni persona e, soprattutto, dei partecipanti alla ricerca stessa. Nell'esercizio di tale funzione è essenziale che siano rispettate anche una serie di prerogative in merito alla composizione del comitato stesso, soprattutto rispetto all'indipendenza dei partecipanti e alla loro multidisciplinarietà.

Nel quinto capitolo viene considerato un aspetto particolare della sperimentazione: la c.d. *research integrity* e la *misconduct* o frode scientifica, traducibile quale insieme di tutti quei comportamenti fraudolenti che determinano un inquinamento scientifico. Un fenomeno che negli ultimi vent'anni, sebbene largamente discusso, è divenuto sempre più frequente e il cui espandersi è dovuto anche alla mancanza di una forma di contrasto e regolazione da parte dello stesso mondo scientifico. Un fenomeno del quale si analizzano le cause sottese, le varie forme in cui tale atteggiamento fraudolento si coniuga e gli effetti che ne derivano a livello globale. In correlazione con il tentativo, dall'altra parte, di garantire e tutelare la *research integrity*.

Si analizzano le possibili forme di *governance* sul territorio nazionale e internazionale. In Italia, mancando una qualsivoglia forma di regolamentazione, non è chiaro quale sia la qualificazione della frode scientifica da un punto di vista giuridico, né se si tratti di un reato e come eventualmente si debbano punire questo genere di condotte. Enrico Bucci nel suo *Cattivi scienziati. La frode nella ricerca scientifica* si chiede se questo illecito comportamento sia perseguibile “esclusivamente quando comporti l'uso di fondi pubblici -come avviene negli Stati Uniti- oppure è un reato in sé commesso contro la collettività, così come avviene quando qualcuno avvelena le falde acquifere o danneggia l'ambiente per tornaconto personale?”². Comparando vantaggi e svantaggi delle varie forme di *governance* intraprese in merito dai Paesi dell'Unione europea e fuori del Continente, si analizzano, in particolare, le Linee Guida per l'integrità della ricerca, pubblicate dal CNR.

La tesi è corredata:

= da una Appendice in merito alle Carte internazionali e Regionali; alle Direttive e Regolamenti europei;

=da Riferimenti bibliografici concernenti i maggiori Comitati, Organismi e Istituzioni etiche;

=da una bibliografia degli autori citati sia in merito alla sperimentazione clinica che alla integrità nella ricerca.

² E. BUCCI, *Cattivi scienziati. La frode nella ricerca scientifica*, Torino 2015, p. 128.

Capitolo I

TUTELA DELLA RICERCA SCIENTIFICA NELLA COSTITUZIONE ITALIANA

1. Libertà di ricerca e tutela costituzionale

Parlare e scrivere di sperimentazione richiede una più generale premessa su cosa debba intendersi per scienza, ricerca, sperimentazione e quali siano le garanzie costituzionali in merito alla libertà di ricerca e di scienza.

Con libertà di ricerca si intende la libertà di ciascun ricercatore di scegliere il proprio campo di indagine, determinare le finalità della propria ricerca, raccogliere dati secondo regole e criteri ben precisi. Si tratta di una libertà che include a sua volta la possibilità di osservare e misurare gli eventi, sia che siano accaduti naturalmente, sia che risultino il prodotto di manipolazioni ad opera di scienziati, fornendo le opportune osservazioni conformi al metodo scientifico.

La libertà di ricerca scientifica trova il proprio fondamento normativo in due articoli del testo costituzionale: l'art. 9 comma 1, in cui si afferma che "la Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica", e l'art. 33, comma 1, in cui è statuito il principio secondo cui "l'arte e la scienza sono libere e libero ne è l'insegnamento"³. Nell'art. 9 cultura e ricerca sono congiunti e in questa unione è possibile pensare che la cultura sia stata considerata dai padri costituenti come un qual cosa di mai compiuto, continuamente in sviluppo, che deve accrescere la ricerca e la ricerca la cultura. Dunque, valori interfacciabili l'uno con l'altro: non si

³ Sul rapporto Costituzione e libertà di ricerca sono molti gli studi fra questi: L. CHIEFFI, *Ricerca scientifica e tutela della persona. Bioetica e garanzie costituzionali*, Napoli 1993; G. DE CESARE, *L'organizzazione della ricerca scientifica: aspetti problematici e organizzativi*, in " Riv. It. in Sc. Giur.", 1969; F. MERLONI, *Autonomie e libertà nel sistema della ricerca scientifica*, Milano 1990 e S. LABRIOLA, *Libertà di scienza e promozione della ricerca*, Padova 1979.

può accrescere la cultura senza promuovere la ricerca, senza svolgere ricerca che per poter realizzare la sua funzione non deve essere indirizzata, lasciando a chi si occupa di ricerca di stabilire l'*an*, il *quid* e il *quomodo* per svilupparla. E l'art. 33 della Costituzione, a completamento dell'art. 9 sancisce la libertà dell'arte e della scienza, non limitandosi ad assegnare loro una sorte di valore di libertà e basta, ma considerandole come materie, come aree qualificate contenutisticamente in quanto tendenzialmente non limitabili dallo Stato. Da ciò si possono ricavare alcune osservazioni. Leggendo la Costituzione non pare possibile ritenerla 'neutra' sul tema della scienza, ricerca, arte e cultura, piuttosto si ravvisa una chiara indicazione istituzionale ad uno Stato attivo a coltivare e promuovere questi momenti culturali, sia pure nel rispetto e nei limiti di un mosaico di valori fondamentali che circondano gli articoli sopra richiamati.

Una seconda osservazione è l'assenza di confini normativamente predeterminati; si impone un intervento pubblico di promozione della ricerca conforme ai parametri di costituzionalità e di moralità costituzionale e in linea con quei valori che derivano da convenzioni regionali e internazionali (es. Convenzione di Oviedo; Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea). Ne consegue un obbligo dello Stato di promuovere una ricerca che si traduca in un valore per il progresso collettivo e sociale, per l'individuo come per l'ambiente, così da escludere ricerche auto referenziali, fine a se stesse, prive di rilevanza esterna.

Infine la Carta costituzionale non pare fare grande differenza tra ricerca scientifica, ricerca applicata e scienza. Tutte poste sullo stesso piano, senza indurre a limitazioni qualitative dell'una o dell'altra. Certo una differenza tra scienza e ricerca può essere facilmente descrivibile. Infatti, come scrive Chieffi, "per scienza si intende

il risultato delle operazioni del pensiero ovvero il complesso organico e sistematico delle conoscenze che si posseggono intorno a un determinato ordine di fenomeni”⁴.

Quindi il sapere come insieme di conoscenze ordinate e coerenti, ottenute con metodologie scrupolose. Siamo in una fase definibile statica. Per ricerca, invece, l’insieme degli studi e delle indagini che si svolgono nell’ambito delle discipline scientifiche, “volte ad accrescere le cognizioni che si posseggono in una qualsiasi disciplina, condotta sistematicamente secondo metodi scientifici propri di quella disciplina”⁵. Siamo in una fase definibile dinamica.

È anche opportuno osservare che l’art. 9 distingue la ricerca scientifica da quella tecnica. Si ritiene che con tale dicotomia ci si riferisca alla distinzione tra ricerca di base, volta a individuare la verità e la ricerca destinata al momento applicativo e, quindi, all’impiego delle conoscenze scientifiche. La ricerca di base è considerata quale il lavoro sperimentale e teorico effettuato al fine di acquisire una nuova conoscenza dei fatti osservabili; non comporta necessariamente un’applicazione immediata, anche perché non è possibile conoscere quali risvolti applicativi possa condurre l’attività di ricerca. La ricerca applicata è, invece, volta a dare e garantire una pronta finalizzazione delle conoscenze scientifiche e, come stabilisce la legge, “di norma deve concludersi con la fase del prototipo di ricerca, che precede quello della innovazione, sviluppo e pre-industrializzazione”⁶.

Sono momenti della ricerca generalmente collegati, ma non necessariamente, dato che successivamente alla ricerca di base può non far seguito la ricerca applicata per diverse ragioni: mancanza di strumenti, mancanza di coordinamento tra i settori o anche semplicemente perché non è necessario che a quella ricerca di base consegua un’applicazione pratica. Ma, come detto, la Carta considera l’una e l’altra ricerca

⁴ CHIEFFI, *Ricerca*, cit., pp.47ss.

⁵ Ivi.

⁶ Legge 46/1982, art. 9.

come due volti della stessa medaglia e dello stesso valore e sarebbe quindi illogico un sistema costituzionale che si limitasse a promuovere la ricerca tecnica applicata senza preoccuparsi di quelle ricerche di base, prive di riflessi applicativi sul piano materiale, ma altrettanto importanti per la cultura di un Paese che non può fare a meno di una ricerca c.d. pura.

La tutela della libertà di ricerca sarà, altresì, assicurata attraverso il riconoscimento dell'autonomia delle istituzioni di alta cultura (università, accademie, enti di ricerca)⁷. Infatti, l'autonomia di tali centri è garantita non solo da un punto di vista organizzativo, ma anche normativo, sebbene non si escluda da parte dello Stato di porre dei limiti nell'interesse prevalente della collettività e per una maggiore sicurezza del soggetto nello svolgimento della sperimentazione. Non si può sottovalutare che la sperimentazione, caratterizzata dal principio del consenso informato, può essere svolta su soggetti sani, ma anche vulnerabili (incapaci, minori, donne)⁸.

2. Le competenze Regionali.

È bene anche in breve ricordare che il ruolo delle Regioni nell'ambito della ricerca scientifica non è sempre stato lo stesso e vi è stato un percorso normativo che ha condotto le Regioni stesse ad assumere una posizione sempre più rilevante.

Nel precedente titolo V della Costituzione la ricerca scientifica non era tra le materie di competenza Regionale; sebbene vi sia sempre stato un interesse delle Regioni per la ricerca, data la stretta relazione con l'area geografica stessa in cui la ricerca si svolgeva. Del resto Chieffi osserva che l'attività di stimolo svolta dalle Regioni soprattutto nel settore biomedico è stata particolarmente significativa. “Si

⁷ art. 33 Cost., ultimo comma.

⁸ V. *ultra*, cap. III.

tratta di interventi di varia natura e consistenza destinati, in estrema sintesi, a favorire, in genere la ricerca sanitaria finalizzata ovvero indagini su particolari affezioni”⁹.

La legge n. 59 del 1997 (art. 1) e, poi, il decreto n. 112 del 1998 (art. 29) confermarono che la ricerca scientifica era esclusa dalle materie delegate alle Regioni e rientrava tra le aree di competenza meramente statale.

Con la riforma del titolo V (Legge Costituzionale n.3/2001) è stata introdotta un’ allargata competenza regionale legislativa (art. 117, terzo comma Cost.), di modo che la ricerca scientifica e tecnologica rientra tra le materie di legislazione concorrente Stato-Regioni.

Del dettato costituzionale si è molto discusso, attribuendo alle Regioni ora maggiori, ora minori compiti o poteri nella gestione dei settori produttivi e nella promozione della ricerca. Tra l’altro l’art.117 Cost. non prevede espressamente per le regioni a statuto ordinario tra le materie a queste attribuite la ‘promozione della ricerca’. Osserva Chieffi: “Tuttavia, è il carattere ‘strumentale’ e servente della ricerca scientifica e tecnica, rispetto a diverse materie di spettanza di questi enti(agricoltura, assistenza sanitaria e ospedaliera, istruzione artigiana e professionale, etc.), che induce ad una interpretazione estensiva ... La ricerca scientifica- e più in generale, la stessa diffusione della cultura- rientrerebbe cioè tra quelle materie (come il volontariato, la cooperazione con i paesi in via di sviluppo, la programmazione, le indagini statistiche) che, pur non essendo comprese nel catalogo di cui all’art. 117 Cost., sarebbero di competenza regionale per tagliare, per così dire, orizzontalmente i settori conferiti dal disposto costituzionale, di cui rappresenterebbero strumento di conoscenza e di approfondimento”¹⁰.

⁹ CHIEFFI, *Ricerca*, cit., p.105.

¹⁰ Ivi, p.103. Cfr. M. PALMERINI, *Ricerca scientifica e regioni*, in “Riv. Trim. Dir. Pubbl.”, 1967, p.151 e G.VOLPE, *Gli enti ospedalieri e l’interesse alla ricerca scientifica*, in “Giur. Cost.”, 1974, pp.3378 ss.

Peraltro su tale questione ha fatto definitiva chiarezza la Corte Costituzionale (n.423/2004), pronunciandosi sul riparto di competenze Stato-Regioni e affermando che la ricerca scientifica deve essere considerata come un 'valore' costituzionalmente protetto (artt. 9 e 33 della Costituzione) in quanto tale e che un autonomo intervento statale è ammissibile solo in alcuni casi, data la riserva di legge statale ex art 33, 4 comma Cost. riferita agli istituti di alta cultura, università ed accademie. Inoltre, la Corte costituzionale ha previsto che solo nei casi in cui vi siano delle esigenze di carattere unitario, "lo Stato può regolare esso stesso l'esercizio della materia, mediante una disciplina che sia pertinente e risulti limitata a quanto strettamente indispensabile a tal fine"¹¹.

3. Diritti dell'uomo e ricerca scientifica.

Fin dai primi articoli la Costituzione pone al suo vertice la 'persona umana', esaltando l'uomo e il suo benessere, considerandoli quali valori assoluti, non suscettibili di alcuna forma di compressione, anche a discapito di altri valori, quali la libertà di ricerca stessa. Scriveva La Pira, che la nostra è una "Costituzione umana, perché umana è la concezione della persona, umana è la concezione del corpo sociale. Compito del testo fondamentale sarebbe stato quello di consacrare in chiave metagiuridica e metapolitica il supremo valore della persona. Esistono dei diritti naturali dell'uomo ed esiste un'antioriorità dell'uomo rispetto allo Stato, l'uomo ha valore di fine e non di mezzo perché la natura dell'uomo è spirituale e trascende, quindi, tutti i valori del tempo"¹².

In virtù della visione personalista cui è ispirata la Costituzione, la ricerca scientifica e tecnologica è allora da intendersi in una prospettiva strumentale alla

¹¹ Si veda anche Corte cost. n. 259/2004 e n. 407/2002.

¹² G. LA PIRA, *Materiali della Repubblica, Assemblea Costituente*, Vol.1, Tomo II, *Relazioni, Progetto e discussioni generali*, Reggio Emilia, 1991, p.11ss.

realizzazione della persona stessa. Non l'uomo, quindi, in funzione della scienza bensì la scienza in funzione dell'uomo.

Si impone, quindi, la necessità di effettuare un bilanciamento tra i valori personalistici e la ricerca stessa. Nell'arco di questo mezzo secolo va ora tenuto conto che la scienza ha acquisito un potere sempre maggiore, perfino superiore ai c.d. poteri tradizionali (politico, economico e religioso), in quanto i suoi risultati sono offerte particolarmente appetibili per il cittadino in molteplici settori e momenti della sua vita. Un potere, infatti, in grado di un incremento infinito della capacità di realizzare scopi, senza escluderne altri. Pertanto, le forze tradizionali, come sottolinea E. Severino, sono necessitate ad allearsi con la scienza, con la tecnologia per poter prevalere e vedere realizzati i propri fini: "la tecnica è diventata la Potenza suprema alla quale l'umanità si allea"¹³. Scrive d'Avack: "Tuttavia le nuove democrazie sembravano aver dimenticato che la lotta per i diritti dell'uomo è una difesa, una protesta contro ogni forma di potere. E se nel tempo gli avversari erano stati prima il potere religioso, poi il potere politico e infine quello economico, non era impossibile immaginare che in un futuro prossimo le minacce alla dignità, alla libertà, all'ambiente ben sarebbero potute provenire dal potere della scienza e dalle sue applicazioni tecnologiche"¹⁴. Il sociologo bioeticista americano Jeremy Rifkin si domanda: "Il potere delle nuove tecnologie genetiche è un appropriato esercizio di potere? Salvaguarda e aumenta piuttosto che destabilizzare e diminuire la diversità biologica del pianeta? È facilmente gestibile o è in fondo incontrollabile? Protegge le opportunità o sminuisce le opportunità per le generazioni future e per le altre creature che vivono con noi? Promuove il rispetto per la vita o lo diminuisce? Se facciamo un'analisi costi-benefici, fa più male che bene?"¹⁵

¹³ E. SEVERINO, *Techne-Nomos : l'inevitabile subordinazione del diritto alla tecnica*, in AA.VV., *Nuove frontiere del diritto. Dialoghi su giustizia e verità*, Bari 2001, p.20.

¹⁴ L. d'AVACK, *Verso un antidestino. Biotecnologie e scelte di vita*, II ed. Torino 2009, p.2.

¹⁵ RIFKIN, *Il secolo biotech*, cit., p. 363.

E' a fronte di queste preoccupazioni che negli anni '70 del secolo scorso viene formulato e poi dilaga nell'uso comune il neologismo 'bioetica', con cui si indica un orizzonte interdisciplinare di studio, e a cui si attribuisce una specifica funzione sociale che concerne l'orientamento delle pratiche scientifiche. Nascono i 'comitati etici': una realtà istituzionale quasi in ogni Paese del mondo¹⁶. E i comitati di bioetica sono "una équipe di lavoro, fondata sul principio della interdisciplinarietà e su di una ispirazione etico pluralista, con il compito, anche in collegamento con gli analoghi comitati istituiti presso altri Paesi nonché con le organizzazioni internazionali operanti nel settore, di elaborare pareri ed indicare soluzioni, anche ai fini della predisposizione di atti legislativi, a seguito dei problemi di natura etica e giuridica che possono emergere con il progredire delle ricerche e con la comparsa di nuove possibili applicazioni di interesse clinico, avuto riguardo alla salvaguardia dei diritti fondamentali e della dignità dell'uomo e degli altri valori"¹⁷.

Più in generale si può osservare come il problema dell'opportunità e dei limiti della scienza occupi un posto centrale nel dibattito attuale. Le strade, oltre ad essere quella appena menzionata della valutazione etica individuale, può essere ricercata attraverso una morale rafforzata, come quella data dai codici deontologici dei medici, o attraverso il diritto, che si avvale di regole legislative o di una giurisprudenza di natura casistica, operando attraverso mere 'risposte', piuttosto che attraverso 'soluzioni', da dare ai problemi suscitati dalle biotecnologie, dalle pratiche biomediche e sociosanitarie.

D'altro canto, in una società organizzata sono i giuristi a essere chiamati in via preminente al compito di risolvere la controversia, sia attraverso le norme sia attraverso il processo. Ciò spiega come accanto alla bioetica sia sorta una nuova

¹⁶ d'AVACK, *Verso*, cit., pp.9ss.

¹⁷ Decreto Istitutivo del Comitato Nazionale per la Bioetica, 1990.

disciplina, sempre più avvertita sia in campo nazionale che internazionale, indicata con il neologismo di biodiritto¹⁸.

Questo confronto tra la libertà della ricerca, il rispetto della persona umana e i principi di beneficenza e di giustizia, che a volte si traduce in un conflitto, nasce anche da drammatiche vicende storiche. A seguito di quanto emerse dal processo di Norimberga ed anche in considerazione degli eventi successivi, che da quella tragica esperienza non si distaccarono più di molto¹⁹, si sentì sempre di più la necessità in campo etico, giuridico di enunciare e riaffermare i “diritti dell’uomo” (principalmente quelli in tema di difesa della vita fisica e mentale). E sulla base di questa tutela sono nate le grandi Carte a cominciare dal Codice di Norimberga (1947), la Dichiarazione Universale dei Diritti dell’Uomo (1950); la Convenzione Europea per la salvaguardia dei diritti dell’uomo e delle libertà fondamentali, (1950) fino alle altre Carte, Dichiarazioni, Convenzioni, Raccomandazioni, Regolamenti, formulati da organismi regionali e internazionali. A questo scopo anche le associazioni professionali nazionali ed internazionali hanno messo a disposizione in codici deontologici regole di comportamento, chiare e specifiche, necessarie per l'avanzamento della ricerca nel rispetto dei diritti dell’uomo e dell'integrità della persona sana o vulnerabile che si sottopone alla sperimentazione clinica.

¹⁸ d’AVACK, *Verso*, cit. p. 9; cfr. anche L. CHIEFFI, *Il difficile dialogo fra scienza e diritto. Alla ricerca di un ragionevole bilanciamento tra le ragioni della tecnica e la salvaguardia dei diritti della persona*, Napoli 2017.

¹⁹ Esperienze negative che hanno sconvolto agli inizi degli anni ‘60 le università del Nord America date da abusi metodicamente perpetrati dagli scienziati nel campo della sperimentazione sull’uomo, violando la dignità umana e i diritti che ne scaturiscono. Nel 1963 al Jewish Chronic Disease Hospital di Brooklyn erano state inoculate, nel corso di una ricerca, cellule tumorali in pazienti anziani senza il loro consenso. Nel periodo tra il 1965 e il 1971 al Willowbrook State Hospital di New York vennero eseguiti una serie di test sull’epatite virale, iniettando in modo sperimentale il virus in alcuni bambini fisicamente handicappati. Ulteriori sperimentazioni assolutamente illegittime affiorano durante numerosi processi davanti alla Corti Federali e la collettività si rese conto che non c’era nessuna differenza tra le sperimentazioni realizzate nei campi nazisti e quelle negli ospedali di alcune università americane (Cfr. G. SCIAUDONE, *Aspetti deontologici e legali della sperimentazione pura sull’uomo sano*, www.luimo.org).

Questi documenti testimoniano una sempre più sentita necessità di tutelare il soggetto persona umana, che partecipa doverosamente informato alla sperimentazione, e di affermare come la ricerca debba essere fondata su un progetto valido, che garantisca un corretto bilanciamento tra rischi e benefici ²⁰. E. d'Antuono osserva: “Gli sviluppi che hanno portato alla strutturazione della bioetica hanno anche prodotto quella che è stata definita ‘la crisi bioetica del diritto’...Fin qui la panoramica della crisi, crisi indotta dagli sviluppi storici di saperi e tecniche, crisi di certi fondamenti, crisi di giurisdizione ... L’urgenza, infatti, di nuove regole è ineludibile ... Ma ineludibile è anche la considerazione di quelle richieste dei cittadini che vanno nella direzione della formulazione di leggi che garantiscono nuovi diritti”²¹.

In linea generale, soprattutto nell'ambito di una discussione teorica, possiamo riscontrare tendenze opposte di pensiero. In teoria due estremi: lo ‘scientismo tecnologico’ o ‘tecno- scientismo’, che ipotizza la possibilità e liceità di modificare la vita in modo incondizionato, anche oltre natura, e la teorizzazione ‘bio-pessimista tecnofoba’ che riduce di molto i possibili interventi sulla vita. Accanto a questi estremi si pongono altre letture in merito alla sperimentazione. Alcuni pongono più di un limite, considerando che la sperimentazione sull’uomo per dare un’assise scientifica alle pratiche terapeutiche, si allontana dalla regola secolare, ma sempre attuale, enunciata dal giuramento di Ippocrate: “Io considererò la salute dei miei pazienti come la mia prima preoccupazione”. Ne consegue che l’obiettivo cognitivo e la dimensione d’interesse collettivo inerenti a tutta la sperimentazione non siano sufficienti a legittimarla, dato che questa viene intesa pur sempre come una strumentalizzazione di colui che come volontario vi partecipa. Si precisa come nella sperimentazione l’ottenimento di un beneficio terapeutico debba essere prioritario e

²⁰ Su questi argomenti cfr. L. d’ AVACK, *Il dominio delle biotecnologie. L’opportunità e i limiti dell’intervento del diritto*, Torino 2018, capI.

²¹ E. D’ANTUONO, *Bioetica*, Napoli 2007, pp. 45 ss. Su questi argomenti ancora S. RODOTÀ, *Tecnologie e diritti*, Bologna 1995 e *Questioni di bioetica*, Roma-Bari 1993.

deve avvantaggiare la persona implicata nella sperimentazione e la categoria di persone che si trovano coinvolte in analoghe situazioni. Altri pongono più decisamente l'accento sul principio del rispetto delle persone inteso come rispetto della loro autodeterminazione. Considerano che la sperimentazione dovrebbe essere concepita idealmente come una forma di partenariato tra le medicine e i soggetti implicati nella ricerca. Da questo punto di vista, la regola del consenso informato gioca un ruolo fondamentale²². La sua reale pratica subordina l'autonomia dello sperimentatore e fa venire meno ciò che per molto tempo è stato definito 'paternalismo medico e scientifico'. L'individuo che partecipa liberamente ad una ricerca non è un oggetto manipolato per realizzare dei fini che a lui sono estranei. Idealmente si tratta di un individuo che coopera in modo limitato, ma efficace al miglioramento di una terapia medica e all'affermazione della conoscenza scientifica dell'essere umano.

Entrambe queste concezioni non sono esaustive, dato che la sperimentazione è il luogo di una tensione, da una parte, tra la libertà della ricerca e i progressi terapeutici che essa genera a vantaggio della collettività e, d'altra parte, il rispetto e la protezione delle persone. Non si possono accettare i vantaggi che apporta la ricerca scientifica e medica senza ammettere allo stesso tempo i metodi e le attività che permettono di ottenerli. Affermare la legittimità della sperimentazione, vuol dire accettare il compito di bilanciare al meglio, caso per caso, valori difficili da armonizzare. L'etica e il diritto, secondo le rispettive specificità, hanno entrambi un ruolo da giocare a questo fine. Attraverso le regole che si enunciano, si deve mantenere in vita la coscienza professionale di fronte all'estensione della ricerca scientifica e clinica.

Le sperimentazioni sull'uomo pongono in definitiva la questione seguente: come sperimentare, rispettando le persone implicate nella loro autonomia e come

²² V. *ultra*, Cap. II, 6.

proteggerle nelle loro vulnerabilità? Questa questione globale sintetizza in effetti diversi aspetti che meritano attenzione, tanto sul piano etico che giuridico. Il conflitto relativo alla sperimentazione sull'uomo non si riduce ad una opposizione tra la libertà della ricerca e l'autonomia delle persone. Bisogna ugualmente prendere in considerazione la beneficenza, la solidarietà e l'utilità collettiva. Quest'ultima presuppone che si tenga conto di un principio di giustizia che controlla al contempo la ripartizione equa dei vantaggi e gli inconvenienti delle sperimentazioni all'interno di popolazioni e alla messa in piazza di strutture che permettano a tutti i cittadini un accesso equo a dei bisogni di qualità.

La tutela di ciò che potremmo denominare il bene integrale, inviolabile della persona deve, dunque, necessariamente trovare il giusto equilibrio e il giusto rapporto tra il progresso della scienza e la tutela della vita dell'uomo su cui si esegue la sperimentazione. Una volta accertato il valore scientifico di una sperimentazione va verificato che questa sia anche di per sé eticamente ammissibile. E' comprensibile di fatti l'interrogativo: la buona scienza è uguale alla buona etica? Come già ricordato non è difficile rintracciare esempi drammatici di come sperimentazioni ben progettate siano state condotte in modo ben poco legittimo dal punto di vista etico. E sono proprio queste vicende storiche che hanno e provocano atteggiamenti di diffidenza nei confronti della scienza.

Pertanto, una garanzia sia etica che giuridica si può tradurre facilmente in fiducia nei confronti della stessa sperimentazione. È indubbio allora che la priorità riconosciuta al valore della persona possa consentire che vengano imposti dei limiti a quelle sperimentazioni in grado di pregiudicare il benessere e i diritti fondamentali dell'individuo. Ciò non si deve però tradurre in una condizione di irrealizzabilità per la ricerca scientifica, bensì, nel momento in cui quest'ultima risulti strumentale al benessere della collettività e dell'individuo stesso, il peso della bilancia può sicuramente propendere a favore della ricerca. In questo caso si realizza appieno il

principio solidaristico, delineato dall'art. 2 Cost., che nel caso in questione si realizza nella partecipazione del singolo a forme di sperimentazione solo laddove vi sia la presenza di imprescindibili requisiti, quali l'interesse del soggetto passivo e il suo consenso informato e libero, a conferma ulteriore del fatto che la scienza e la ricerca configurano un mezzo e non un fine.

La libertà di scienza e di ricerca scientifica e tecnica costituiscono, dunque, dei valori che, pur potendosi esteriorizzare liberamente, non possono pregiudicare altri interessi costituzionalmente garantiti. Il legislatore ha come compito quello di bilanciare gli interessi in gioco e non è libero di imporre qualsiasi limite, altrimenti verrebbe meno la garanzia costituzionale data alla libertà di ricerca. Quindi, le leggi, che introducono limiti alla ricerca, sono sottoposte a un esame che si svolge secondo lo schema di un giudizio di ragionevolezza aggravato che valuti se il fine e gli interessi che si contrappongono sono apprezzabili e di conseguenza consideri quali diritti fondamentali vengono posti in gioco²³.

4 La normativa comunitaria.

A livello internazionale i primi documenti sono stati i trattati istitutivi della CECA (1951) e dell'EURATOM (1957) che richiedevano un intervento delle organizzazioni europee per lo sviluppo della ricerca scientifica e tecnica nei Paesi membri.

In seguito il *Patto internazionale dell'ONU sui diritti economici, sociali e culturali* (1966), all'art. 15 prevedeva che gli Stati firmatari “riconoscono il diritto di ogni individuo.. b).a godere dei benefici del progresso scientifico e delle sue applicazioni;...4) Gli Stati parti del presente Patto riconoscono i benefici che

²³ Cfr. R. BIN, *La libertà della ricerca scientifica in campo genetico*, in AA.VV., *Alle frontiere del Diritto costituzionale*, in *Scritti in onore di V. Onida*, Milano, 2011, p. 227.

risulteranno dall'incoraggiamento...e dalla collaborazione internazionale nei campi scientifico e culturale”²⁴.

Il Trattato CEE del 1986 affidava alla comunità il compito di “rafforzare le basi scientifiche e tecnologiche dell'industria europea e di favorire lo sviluppo della sua competitività internazionale” (art. 130 F).

In seguito, l'Unione Europea con il Trattato di Maastricht (1992), Titolo XVI (*Ricerca e sviluppo tecnologico*), allargava il proprio ambito di competenza attraverso l'attuazione di programmi di ricerca, la loro diffusione in merito ai risultati e la formazione dei ricercatori.

Un ulteriore ampliamento delle capacità della Unione europea in materia di ricerca, si realizzò con il Trattato di Amsterdam (1997), con cui fu inserita ex artt. 149 e 151 la possibilità della stessa Unione di promuovere l'attività di ricerca. Inoltre, l'art. 13 della Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea (Nizza 2000 e Strasburgo 2007) sancisce che “Le arti e la ricerca scientifica sono libere”.

La Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina (Convenzione di Oviedo)²⁵, nel capitolo V (*Ricerca scientifica*) stabilisce : “ La ricerca scientifica nel campo della biologia e della medicina si esercita liberamente sotto riserva delle disposizioni della presente Convenzione e delle altre disposizioni giuridiche che assicurano la protezione dell'essere umano”²⁶. La Convenzione, considerata punto di riferimento costante per la regolamentazione della ricerca e della sperimentazione per i paesi firmatari, si preoccupa di tracciare delle linee guida per la tutela delle persone sane o vulnerabili che si prestano ad una ricerca. Di particolare importanza anche l'art. 18 che regola la ricerca sugli embrioni in vitro, stabilendo il divieto della costituzione di embrioni umani al fine di ricerca.

²⁴ Patto internazionale relativo ai diritti economici, sociali e culturali , New York 16 dicembre 1966, art.15.

²⁵ Recepita in Italia con la legge 28 marzo 2001, n. 145.

²⁶ Convenzione di Oviedo, 1997, art.15.

Il Trattato di Lisbona (2007), nel Titolo XIX dedicato alla *Ricerca e sviluppo tecnologico e spazio* all'art.179, comma 1, dichiara che: “ L'unione si propone l'obiettivo di rafforzare le sue basi scientifiche e tecnologiche con la realizzazione di uno spazio europeo della ricerca nel quale i ricercatori, le conoscenze scientifiche e le tecnologie circolino liberamente, di favorire lo sviluppo della sua competitività, inclusa quella della sua industria, e di promuovere le azioni di ricerca ritenute necessarie ai sensi di altri capi dei trattati”, incoraggiando tra l'altro a tal fine “i centri di ricerca e le università nei loro sforzi di ricerca e di sviluppo tecnologico di alta qualità”²⁷.

In riferimento alla normativa europea, il Regolamento più recente in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano è il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, che abroga la direttiva 2001/20/CE e dedica il cap. V alla protezione dei soggetti e al consenso informato²⁸. Con tale Regolamento, che rappresenta attualmente la normativa di riferimento per la comunità europea, è stata nuovamente rinnovata la normativa in materia di sperimentazioni cliniche. La scelta del legislatore europeo di ritornare a disciplinare la materia della sperimentazione clinica con un Regolamento, piuttosto che con una Direttiva si giustifica con l'esigenza di arrivare ad una maggiore uniformità normativa, particolarmente avvertita nel campo di una attività che richiede molto spesso la cooperazione di più Paesi membri e pertanto l'autonomia degli stessi ne

²⁷Trattato di Lisbona (2007), art.179.

²⁸ Il 27 maggio 2014, sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea è stato pubblicato il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la 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 (attuata in Italia dal d.l. 24 giugno 2003, n. 211).

risulta nel complesso ridimensionata. In forza di tale disciplina la sperimentazione clinica²⁹ può essere condotta solo se sussistono le seguenti condizioni ex art.28:

a) i benefici previsti per i soggetti o la salute pubblica giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili e la conformità a questa condizione è costantemente verificata;

b) i soggetti o, qualora un soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato è stato informato ed ha fornito per iscritto il proprio consenso alla sperimentazione ;

c) sono rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, il diritto alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano in conformità della direttiva 95/46/CE;

d) la sperimentazione clinica è stata disegnata in modo da causare nella minor misura possibile dolore, disagio, paura e altri rischi prevedibili per il soggetto e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente nel protocollo e sono oggetto di continua verifica;

e) l'assistenza medica fornita al soggetto è di competenza di un medico adeguatamente qualificato o, se del caso di un odontoiatra qualificato;

f) al soggetto (o, qualora questo non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, al suo rappresentante legale) sono stati forniti i recapiti di un organismo presso il quale è possibile ottenere ulteriori informazioni, se necessario;

g) i soggetti non hanno subito alcun indebito condizionamento, anche di natura

²⁹ Definita come una sottospecie dello «studio clinico», considerata tale se sussiste una delle seguenti condizioni: a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

finanziaria, per partecipare alla sperimentazione clinica”³⁰.

7. La normativa nazionale

In Italia la Direttiva Europea 2001/20/EC fu recepita nel decreto legislativo n. 211/2003 *Attuazione della Direttiva 2001/20/EC relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*.

Il decreto ha la finalità di proteggere i soggetti che partecipano ad una sperimentazione e che devono essere correttamente informati e dare il loro consenso, intendendo per ‘soggetti’ ‘persone che partecipano ad un progetto di ricerca’ senza distinzione di genere: uomo o donna.

Segue, il D.M. 7/12/2004: *Prescrizioni e condizioni di carattere generale relative alla esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria*.

Il decreto legislativo 211/2003 fu integrato dal decreto 13 settembre 2012, n. 158 *Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*, convertito dalla legge 189/2012, che, tra l'altro, ha trasferito dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) la competenza per la ricerca clinica e medica e la riorganizzazione dei Comitati di Etica in ciascuna Regione e nelle Regioni autonome delle province di Trento e Bolzano.

I criteri per la composizione dei comitati etici furono stabiliti dal Decreto del 12 maggio 2006 *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*. Questi criteri sono stati ridefiniti dal “Decreto del Ministero della Salute, 2013, n. 8”. Secondo quest'ultimo decreto, i membri dei Comitati etici debbono avere una

³⁰Regolamento U.E n. 536/2014 *sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*, art.28.

esperienza e conoscenza documentata nella sperimentazione clinica (art. 2, paragrafo 5).

Anche in riferimento al Regolamento Europeo rileva la legge n.3/ 2018 dal titolo *Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la diligenza sanitaria del Ministero della salute*. Per la sua completa attuazione si dovranno attendere diversi decreti attuativi. Tra le norme che maggiormente interessano la sperimentazione possiamo ricordare i primi due articoli.

L'art.1 enuncia tra i principi e criteri direttivi per l'esercizio della delega:

b)“individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con preferenza per i centri che assicurino, nella fase IV, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, in particolare per le malattie rare....

c) “individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere, prevedendo la definizione, con decreto del Ministro della salute, dei requisiti minimi per i medesimi centri anche al fine di una loro più omogenea presenza sul territorio nazionale, in conformità al citato Regolamento (UE) n. 536/2014;

f) “semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto, previa prestazione del consenso informato da parte del paziente sull'uso del materiale biologico che lo riguarda direttamente;

g)“definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica, garantendo il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, soprattutto nel caso di malattie rare;

i) individuazione di criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica e conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei farmaci”.

L’art.2 riguarda l’istituzione del *Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali*³¹ di cui si parlerà nel capitolo IV.

³¹ Nominato con Decreto del Ministro della Salute 19 aprile 2018.

CAPITOLO II

La ricerca scientifica sul corpo del vivente

1. La sperimentazione

Certamente possiamo partire dal presupposto che la sperimentazione sull'essere umano, necessaria per l'avanzamento della ricerca e del progresso scientifico, avrà una sua giustificazione etica e giuridica soltanto se farà parte di un autentico percorso scientifico. Per garantire che nel concreto venga rispettata tale regola è previsto che la sperimentazione si fondi su di un complesso di misure di ordine generale (adeguatezza delle strutture, personale, reclutamento dei volontari, procedure operative) e misure di ordine specifico (protocollo, informazioni da fornire ai volontari, diffusione dei dati, comitato etico, qualificazione dei centri)³². Il tutto si deve tradurre in una ricerca che tenga conto dei risultati dei precedenti studi clinici sulla materia, della diagnosi rispetto alla quale viene proposta la sperimentazione, della descrizione nei dettagli del disegno sperimentale, della metodica da utilizzare, della specificazione dei parametri di valutazione dei dati, della fattibilità in relazione al finanziamento e alla disponibilità delle risorse, dei requisiti circa la diffusione dei dati. Uno studio, infine, che adotti opportune misure a salvaguardia dell'integrità fisica e psichica dei soggetti partecipanti.

Anche a livello sovranazionale è specificato che se la ricerca scientifica nel campo della biologia e della medicina si esercita liberamente, non è possibile intraprendere una ricerca che comporti una forma di sperimentazione umana se questa non risulti fondata su un progetto di ricerca approvato dall'organismo competente,

³² Requisiti minimi che sono espressi nel *Regolamento UE* n. 536/2014.

dopo essere stato oggetto di un esame indipendente sul piano di una pertinenza scientifica, ivi compresa l'importanza dell'obiettivo della ricerca sul piano etico³³. A conferma di ciò anche il recente *Regolamento UE 536/2014/UE*³⁴ sulla sperimentazione clinica nell'art. 3 statuisce che la sperimentazione clinica può essere condotta solo se “ è progettata per generare dati affidabili e robusti”. Il progetto sarà dunque oggetto di esame e valutazione da parte di ricercatori qualificati e il controllo si traduce in una sorta di autocontrollo, essendo effettuato da soggetti facenti parte dello stesso ambiente scientifico.

Alla sperimentazione possiamo applicare le seguenti definizioni ricavate principalmente dal *Regolamento UE 536/2014*, art.2:

“1) «*Studio clinico*»: qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a:

a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali;

b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure

c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali;

2) «*Sperimentazione clinica*»: uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni:

a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;

b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di

³³ La Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, Oviedo, 1997.

³⁴ Tra le definizioni troviamo anche quella di «protocollo»: un documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione di una sperimentazione clinica. Cfr. *Regolamento U.E. n. 536/2014*, cit., art.1.

includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o

c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica;

3) «*Sperimentazione clinica a basso livello di intervento*»: una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni:

a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;

b) in base al protocollo della sperimentazione clinica,

i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o

ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e

c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato;

4) «*Studio non interventistico*»: uno studio clinico diverso da una sperimentazione clinica»³⁵.

2. I soggetti della sperimentazione

Nel corso della sperimentazione intervengono diversi soggetti con ruoli e funzioni diverse.

= Il **promotore** (una sperimentazione può avere uno o più promotori) è una persona, società, industria farmaceutica, istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e finanziare la sperimentazione. Per questo fine il promotore nomina un responsabile per la ricerca e uno o più referenti con capacità

³⁵ *Regolamento UE 536/2014*, cit., art.2.

tecniche scientifiche, ricercatori e medici con un'adeguata esperienza, incaricati di dirigere la sperimentazione.

Il promotore è per legge responsabile della ricerca ed è sottoposto ad una serie di obblighi legali tra cui garantire il rispetto dei requisiti materiali e tecnici adatti alla sperimentazione e assicurare la diffusione di ogni informazione riguardante la sicurezza dei soggetti che partecipano alla ricerca e segnalare gli eventi avversi gravi, conservandone la registrazione dettagliata. “ Una sperimentazione clinica può avere uno o più promotori. Qualsiasi promotore può delegare, mediante un contratto scritto, una parte o la totalità dei suoi compiti ad una persona fisica, ad una società , ad una istituzione o a un'organizzazione. Tale delega non pregiudica la responsabilità del promotore, soprattutto per quanto concerne la sicurezza dei soggetti, l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Lo sperimentatore e il promotore possono essere la stessa persona”³⁶.

= Lo **sperimentatore** è la persona responsabile della conduzione della ricerca presso un sito di sperimentazione clinica. E' altresì responsabile davanti alle autorità amministrative del buon svolgimento della sperimentazione e in genere i suoi obblighi sono quelli di:

1) notificare immediatamente allo sponsor qualsiasi evento avverso ad eccezione di quelli identificati nel protocollo o nel dossier per lo sperimentatore come non soggetti ad obbligo di notifica immediata;

2) notificare i risultati anomali che il protocollo reputa essenziali per la valutazione della sicurezza;

3) in caso di decesso di un soggetto, lo sperimentatore effettua una comunicazione al promotore della sperimentazione ed al comitato etico, fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta.

³⁶ *Regolamento Europeo U E.536/2014* , cit., art.71.

= **Il soggetto della sperimentazione** può essere un volontario sano (sperimentazione non terapeutica o di controllo) o un paziente (sperimentazione terapeutica). Entrambi, dopo essere stati informati degli scopi, metodi usati, dei benefici desiderati e dei possibili rischi, devono dare il proprio consenso.

Per quanto concerne la sperimentazione non terapeutica in genere viene effettuata su un gruppo di persone con caratteristiche simili in modo tale da ottenere dati affidabili. Va sottolineato che esistono parametri che consentono di partecipare alla ricerca (criteri di inclusione) e parametri che ne impediscono la partecipazione (criteri di esclusione). Tra i parametri si valutano l'età, il sesso, la diagnosi, la fase di malattia, la presenza di altre patologie. Emerge l'esigenza etica di escludere che l'accesso ad una sperimentazione possa privare un paziente del "migliore standard terapeutico" disponibile. L'accesso alla sperimentazione, dati i rischi per il soggetto, dovrebbe offrirgli un'opportunità superiore rispetto alla terapia standard. Per questa ragione risultano eticamente discutibili le sperimentazioni cliniche con disegno di "non inferiorità", cioè quelle sperimentazioni cliniche aventi ad oggetto farmaci che non presentano un "valore aggiunto" in termini di maggiore efficacia o minore tossicità rispetto a farmaci già esistenti in commercio³⁷. Gli studi dovrebbero sempre essere di superiorità, alla ricerca di un risultato terapeutico più efficace di quelli esistenti³⁸. Il numero dei soggetti che dovranno essere arruolati presso l'Ente può variare in ragione della capacità di arruolamento dell'Ente stesso e nei termini previsti dal Promotore. Il periodo di arruolamento è suscettibile di modifiche in considerazione dell'andamento della sperimentazione.

³⁷ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, 2009.

³⁸ Si consideri come i test di "non inferiorità" rispondono prevalentemente alle esigenze dell'industria farmaceutica (minor rischio, costi inferiori). Il CNB nel parere sopraindicato sottolinea l'inadeguatezza della giustificazione sul piano scientifico e sul piano etico di detta sperimentazione.

Non si deve sottovalutare che le persone che vi prendono parte rendono un grande servizio alla collettività nel suo insieme, e ai malati in particolare, permettendo il progresso medico. È indiscutibile che la società debba loro riconoscenza ed attenzione.

= Dal momento che la sperimentazione clinica è sotto il controllo delle autorità sanitarie pubbliche è prevista la figura del **monitor**, che, tenendo conto di tutte le caratteristiche della sperimentazione, ha il compito di garantire che lo studio sia condotto in modo appropriato, che lo stesso venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo e della legge.

Il rapporto di monitoraggio è il documento scritto che viene inviato allo sponsor dal responsabile al termine di ciascun controllo, unitamente ad altre comunicazioni collegate alla ricerca.

= Nell'ambito di questa vicenda sperimentale, come poi vedremo in modo ben più dettagliato in seguito, gioca un ruolo importante e fondamentale il **comitato etico**: un organismo indipendente formato da esperti nell'ambito di una struttura sanitaria o un centro di ricerca, che deve approvare la sperimentazione³⁹.

Per quanto concerne i luoghi della ricerca, normalmente questa viene eseguita presso gli ospedali, gli enti di ricerca pubblici o privati e le università. Si parla di studio multicentrico quando sono coinvolti più istituti o centri di ricerca.

3. Le fasi della sperimentazione.

La sperimentazione e poi l'introduzione di un nuovo farmaco nel mercato devono rispettare il principio fondamentale di evitare 'trattamenti inutili' o 'dannosi'. Generalmente a tal fine la sperimentazione è composta da quattro fasi graduali, precedute dalla fase 0, aventi lo scopo di stabilire le dosi, gli schemi posologici

³⁹ V. *ultra*, Cap. III.

appropriati, le caratteristiche dei pazienti più adatti al trattamento e le indicazioni terapeutiche precise⁴⁰.

Le prime tre fasi servono a capire innanzitutto se la ricerca ha realizzato un 'farmaco', dopo di che se questa ricerca potrà passare alle fasi successive o meno. Normalmente si parla di sperimentazione clinica di un farmaco, quando se ne vuole valutare l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento sull'uomo.

Ne risulta dunque che la sperimentazione clinica consista in un iter lungo e costoso, le cui fasi sono descritte o stabilite dalla legge, in modo tale da garantire procedure etiche, oltre che la minimizzazione dei pericoli per i pazienti.

Per indicare la sperimentazione clinica è possibile usare il termine inglese *clinical trial* o quello italianizzato di trial clinico.

Riteniamo allora necessaria una breve descrizione di quelle che sono le diverse fasi della sperimentazione.

= Fase 0

L'obiettivo di questa fase detta preclinica e che generalmente ha una durata di tre/quattro anni è quello di valutare le caratteristiche positive o negative di un farmaco. Le nuove molecole vengono sottoposte ad una serie di test "in vitro" che indicano se una sostanza può avere qualche impiego terapeutico e quali potrebbero essere i suoi effetti negativi. La valutazione di questi effetti viene fatta sugli animali da laboratorio, secondo determinati criteri, anche di tutela di questi ultimi, e ciò allo scopo di comprendere le proprietà di una sostanza prima di valutarne gli effetti sull'uomo. Il diritto degli animali a non essere sottoposti a sofferenze inutili nell'ambito della sperimentazione è tutelato sia in Italia che in Europa da diverse leggi⁴¹.

⁴⁰ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione dei farmaci*, 1992.

⁴¹ In Italia v. dl.211/92 e successive modifiche date dal D.M. 1993. Per l'Europa v. *Raccomandazione della Commissione Europea del 18 giugno 2007 relativa a Linee guida per la sistemazione e la tutela degli animali impiegati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici*, 2007/526/CE.

“Le procedure devono garantire che le sperimentazioni siano conformi al principio di giustificazione e che gli esperimenti siano effettuati con il minor numero di animali, con gli animali con il più basso sviluppo neurologico, con metodiche che implicino il più basso livello di dolore, possibilmente con anestesia e che, in ogni caso, siano scelti protocolli sperimentali con maggiori probabilità di fornire risultati soddisfacenti”⁴².

La comunità scientifica e le aziende farmaceutiche sono generalmente d'accordo sull'obiettivo di ridurre il numero degli animali per la ricerca, sviluppando ulteriori metodi complementari e alternativi, ma c'è la consapevolezza che impedirne l'utilizzo significherebbe fermare l'avanzamento della ricerca scientifica.

Il CNB ricorda che “operano associazioni internazionali quali la FELASA (Federazione Europea delle Associazioni della Scienza degli Animali da Laboratorio) e nazionali quali il CISAL (Comitato Italiano per le Scienze dell'Animale da Laboratorio), che hanno messo a punto ed organizzano corsi per l'educazione e l'addestramento del personale addetto alla sperimentazione animale...”⁴³.

= Fase 1

Gli studi clinici di fase 1 sono generalmente condotti su di un numero limitato (da 20 a 50) di soggetti volontari sani che non assumono altri farmaci. Ne consegue che non vengono trattati pazienti affetti dalla malattia per la quale il farmaco è indicato.

Questa fase permette di valutare la sicurezza di un prodotto e la predisposizione della molecola nel corpo, la sua metabolizzazione (trasformazione) e la sua eliminazione (farmacocinetica); inoltre vengono studiate le diverse dosi del farmaco iniziale per valutare come questo agisce sul corpo umano.

⁴² COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Metodologie alternative, Comitati etici e l'obiezione di coscienza alla sperimentazione animale*, 2009, p.5.

⁴³ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione*, cit., p.21.

Il risultato che si ottiene nella fase 1 è conoscere i limiti di dosaggio accettati per l'uomo e che la molecola non risulti pericolosa, conformemente a quanto osservato sull'animale.

La sperimentazione compiuta sul volontario sano è espressione del valore della solidarietà, ma è considerata accettabile solo se comporta rischi di scarsa entità per il soggetto volontario. “Naturalmente- scrive il CNB - affinché uno studio su soggetti sani offra tutte le garanzie di sicurezza, è indispensabile che siano adottate opportune misure a salvaguardia dell'integrità fisica e psichica dei soggetti partecipanti. Queste sono di due tipi: - *generali*, cioè riguardanti le strutture dove si svolgono gli studi, il personale e le procedure; - *specifiche*, misure particolari inerenti la singola ricerca e relative alle caratteristiche del farmaco in studio”⁴⁴.

E' previsto un rimborso stabilito di volta in volta ed una copertura assicurativa. Ai soggetti in età fertile non possono essere somministrati farmaci se non dopo studi esaurienti sugli animali che riguardano gli effetti sulla riproduzione⁴⁵.

Generalmente i bambini non vengono impiegati come volontari sani. “I dati necessari possono essere raccolti o per estrapolazione dall'adulto o attraverso sperimentazioni controllate a carattere terapeutico o preventivo sul bambino. Tali sperimentazioni devono essere sottoposte alla valutazione di un Comitato Etico”⁴⁶.

Per gli anziani se si sperimenta un farmaco che possa essere impiegato, si impone uno studio accurato sulle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche⁴⁷ legate all'età in gruppi selezionati di volontari anziani⁴⁸.

⁴⁴ Ivi, p.26.

⁴⁵ Ivi, p.31.

⁴⁶ Ivi, p.30.

⁴⁷ La farmacocinetica è una branca della farmacologia che studia quantitativamente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dei farmaci. In termini più generali mentre la farmacodinamica studia gli effetti del farmaco sull'organismo, la farmacocinetica studia gli effetti dell'organismo sul farmaco, ossia i processi che condizionano il raggiungimento e il mantenimento di una adeguata concentrazione dei farmaci nei vari comportamenti.

⁴⁸ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione*, cit., p.30.

I soggetti con menomazioni mentali o carcerati non possono essere impiegati per processi di sperimentazione⁴⁹.

= Fase 2

Nella fase 2 la sperimentazione si allarga coinvolgendo un numero maggiore di individui (da 200 a 400), affetti da patologie che rientrano nel probabile campo d'azione del farmaco-candidato al fine di identificare le malattie (o la malattia) verso le quali la molecola è sicuramente attiva.

“Questa fase consta di studi inizialmente in aperto, ossia privi di un gruppo interno di controllo, finalizzati ad identificare l'intervallo di dosi efficaci e la posologia ottimale, successivamente, di studi comparativi(controllati) in confronto a placebo e/o ad un farmaco di riferimento standard per l'indicazione terapeutica studiata”⁵⁰.

Questo studio ha in genere una durata di un paio di anni.

= Fase 3

La fase 3 riguarda studi controllati su gruppi di pazienti ancora più numerosi (2000/4000) in genere diversificati e più rappresentativi della popolazione reale al fine di determinare il rapporto sicurezza, efficacia breve e a lungo termine delle formulazioni del principio attivo e di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo, in particolare per misurare le eventuali reazioni avverse, le interazioni con altri farmaci, i fattori che influenzano le differenti risposte (ad esempio l'età)⁵¹.

I dati ottenuti sono necessari per la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione. Il numero di pazienti a cui viene somministrato il farmaco studiato è ampliato perché occorre verificare se una persona reagisca al farmaco diversamente dalla maggior parte della popolazione.

⁴⁹ Ivi, pp.30-3.

⁵⁰ Malatirari.it; *sperimentazione clinica con esseri umani*.

⁵¹ Cfr. il sito www.farmaci-e-vita.it

Nella fase 2 e nella fase 3 vengono messe in atto un complesso di misure ‘interne’ ed ‘esterne’ per la salvaguardia dei diritti del paziente e del corretto operare del ricercatore. Tra le misure interne vanno menzionate:

- “ *Esame accurato della documentazione esistente* sul farmaco in studio per costruire, sulla base della farmacologia, della tossicologia, della farmacocinetica, una stima presunta, ma ragionata, dei benefici sperati e delle reazioni avverse temute...;
- *Fissazione di un obiettivo significativo*. Gli obiettivi marginali o futili vanno respinti ;
- *Scelta di un adeguato trattamento di controllo.....*; deve ovviamente sussistere la legittima presunzione che il nuovo trattamento presenti rispetto al precedente dei vantaggi sostanziali o comunque di utilità per i pazienti”⁵².

In questo contesto le misure esterne prevedono come momento saliente la partecipazione del Comitato Etico che “dovrà valutare attentamente i disagi cui il soggetto dello studio può andare incontro... ed esaminare attentamente la procedura e la ricerca del consenso, in ragione sia del deterioramento mentale che la malattia può comportare, sia del livello culturale del paziente”⁵³.

= Fase 4

La fase 4, detta della “sorveglianza post-marketing”, è data da studi condotti dopo la registrazione del farmaco e dopo la sua immissione in commercio⁵⁴.

Obiettivo di questa fase, caratterizzata dal monitoraggio delle terapie è la verifica dell’efficacia e della tollerabilità nella popolazione reale dei pazienti fornendo informazioni sull’uso esteso, prolungato e cronico, sulle interazioni con altri farmaci e sull’incidenza della morbilità (intendendo con ciò la frequenza percentuale di una malattia in una collettività) a lungo termine e della mortalità dopo la

⁵² Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione*, cit. p.34

⁵³ Ivi, p.36.

⁵⁴ Cfr. il sito www.farmaci-e-vita.it

somministrazione a una più larga fascia di popolazione nelle reali condizioni di impiego.

In questa fase emergono le azioni avverse anche meno frequenti e anche i suggerimenti per nuove indicazioni che dovranno essere conformate in studi controllati propri della fase 3.

Coloro che utilizzano il farmaco sono inoltre invitati a segnalare eventuali problemi utili alla modificazione o addirittura all'eliminazione dal commercio dello stesso che, quindi, seppure in commercio, resta comunque sotto osservazione per i primi anni di utilizzo, nell'eventualità che compaiano effetti nocivi, rari ed inaspettati.

4. Metodologia di studio

4.1. La metodologia classica e la sperimentazione contro placebo

Negli studi clinici controllati un gruppo di pazienti riceve il trattamento sperimentale, mentre un altro gruppo (gruppo di controllo) riceve una terapia standard (un farmaco già utilizzato per la stessa patologia), oppure se eticamente e clinicamente ammissibile un placebo, ossia una preparazione a prima vista uguale a quella che si vuole testare, ma che non contiene nessun principio attivo. L'efficacia del nuovo farmaco viene a questo punto comparata con quella della terapia standard o del placebo. Se lo studio è *random* i probandi sono arruolati a caso al gruppo sperimentale o a quello di controllo; se invece i probandi non sanno a quale gruppo sono stati arruolati, lo studio randomizzato viene definito 'in cieco' o in 'doppio cieco' quando neanche i medici sanno chi sta assumendo la cura sperimentale e chi il placebo.

L'impiego del placebo nella sperimentazione dei farmaci ha, comunque, suscitato molteplici problemi etici⁵⁵, numerose polemiche nel mondo medico e molte

⁵⁵ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'uso improprio del placebo*, 2010.

normative che hanno modificato disposizioni già esistenti⁵⁶. E difatti, se alcuni accettano che il placebo possa avere un ruolo, anche molto limitato trattandosi di un inganno, altri si dichiarano in favore di un impiego più esteso.

In passato Ippocrate, considerato il padre della medicina e antesignano del significato del termine placebo, è stato il primo a sostenere come anche soltanto l'attenzione di un medico potesse dare al paziente la sensazione di stare meglio ed avere un effetto placebo. Oggi sulla base di elementi scientifici è possibile definire il placebo come un preparato farmaceutico privo di ogni principio attivo e contenente nient'altro che sostanze inefficaci e inattive, previsto a scopo psico-terapeutico o per valutare, mediante comparazione, l'azione effettiva dei farmaci presentati nell'identica forma, che vengono alternati all'insaputa del paziente.

Dunque, come sottolinea il parere del Comitato etico *Fondazione Umberto Veronesi*⁵⁷ in uno studio clinico l'uso di un placebo ha due funzioni principali. La prima di controllare un insieme di variabili psicologiche, generalmente definite come "effetti placebo". Si muove dal presupposto che diversi meccanismi neuro-cognitivi del paziente possano indurre dei reali effetti terapeutici⁵⁸. La seconda è di mantenere segreta (o "in ceco") la distribuzione dei partecipanti in due o più gruppi. Lo stesso Comitato etico Veronesi evidenzia alcune conseguenze negative nell'utilizzo di questo sistema sperimentale:

“ conoscere la distribuzione dei soggetti nello studio clinico può condurre i ricercatori a comportamenti diversi, dedicando ad esempio maggiori attenzioni solo a chi appartiene al gruppo sperimentale;

⁵⁶ A. M. FILOSA, *L'impiego di placebo nella sperimentazione tra dibattiti medico-legali ed etici*, diritto&diritti, www.diritto.it, 2009; E. FRISALDI, *Utilizzo del placebo nei trial clinici e nella pratica medica: ciò che è etico e ciò che non lo è*, www.sakam.it.

⁵⁷ Cfr. *Osservazioni sull'utilizzo del placebo nella sperimentazione clinica*, 2015-2016.

⁵⁸ Ivi.

“... incerto scientificamente che uno studio clinico con un gruppo di controllo placebo sia più affidabile rispetto ad uno studio clinico con un gruppo di controllo attivo”⁵⁹.

Peraltro, l’impiego del placebo nella sperimentazione solleva il problema etico della conciliazione tra il dovere di informare il soggetto sul quale si compie la sperimentazione, in modo tale da riceverne un consenso informato, con la necessità della non consapevolezza sulla qualità ed efficacia della sostanza che assume la persona coinvolta nella sperimentazione. Pertanto, al fine di rispettare l’autonomia dei partecipanti allo studio clinico con controlli placebo, si deve prevedere da parte di questi soggetti un consenso che implica la rinuncia volontaria a sapere se il trattamento che verrà dato loro sarà la terapia sperimentale o un placebo.

La ricostruzione storica e cronologica dei pareri e documenti di istituzioni e organizzazioni mediche sul placebo non danno una risposta uniforme al problema.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) in un parere del 1992⁶⁰ sulla sperimentazione dei farmaci afferma che “l’uso del placebo nel gruppo di controllo è consentito e raccomandato:

a) Quando il trattamento nuovo si aggiunga a un trattamento consolidato. In questo caso ,infatti, non vi è alcun problema etico nel somministrare il placebo, che viene aggiunto alla miglior terapia disponibile al solo scopo di allontanare le componenti distorcenti (bias) del paziente, del medico e dalla loro interazione.

b)Quando non esista un trattamento consolidato per la forma morbosa in studio. Dal punto di vista tecnico, il placebo fornisce il criterio di comparazione più efficiente e che richiede il minor numero di casi. E’ più etico dare un placebo che un trattamento non provato; quest’ultimo infatti può offuscare i risultati e indebolire il dato statistico.

⁵⁹ Ivi.

⁶⁰ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione*, cit., p.35.

c) quando il trattamento disponibile sia un agente sintomatico per condizioni morbose minori o nelle quali la sospensione temporanea di un trattamento attivo non abbia alcuna conseguenza clinica temibile”⁶¹.

Il D.M. 18.03.1998, relativo alle Linee guida di riferimento per l’istituzione e funzionamento dei Comitati etici sulla ricerca medica relativa, impone al punto 3.8.1 che “ per ottenere il consenso informato, è necessario esplicitare l’indicazione della possibilità di somministrare il placebo, quando previsto”. Al punto 3.8.2 il decreto evidenzia che “ l’uso del placebo appare incompatibile con la Dichiarazione di Helsinki: *ad ogni paziente, inclusi quelli del gruppo di controllo, se previsto, dovrebbe essere assicurata la migliore prova diagnostica e il miglior mezzo terapeutico*”. Al punto 3.8.3 si dichiara “si può ammettere l’uso del placebo, se non è disponibile per il gruppo di controllo una terapia consolidata di provata efficacia, o come completamento a un trattamento di provata efficacia nel gruppo di controllo, per consentire il doppio cieco rispetto ai soggetti del gruppo sperimentale, assegnati al trattamento in valutazione associato a quello di provata efficacia”.

La Convenzione del Consiglio d’Europa sui diritti dell’uomo e sulla biomedicina del 1997 e ratificata con la L. 145/01, all’art. 16 descrive i requisiti obbligatori per l’attuazione di una sperimentazione clinica con l’obiettivo di tutelare le persone che si apprestano a partecipare. Infatti afferma che “nessuna ricerca può essere intrapresa su una persona a meno che le condizioni seguenti non siano riunite:

1. Non esiste metodo alternativo alla ricerca sugli esseri umani, di efficacia paragonabile.
2. I rischi che può correre la persona non sono sproporzionati in rapporto con i benefici potenziali della ricerca.
3. Il progetto di ricerca è stato approvato da un’istanza competente, dopo averne fatto oggetto di un esame indipendente sul piano della sua pertinenza scientifica, ivi

⁶¹ Ivi, p.35.

compresa una valutazione dell'importanza dell'obiettivo della ricerca, nonché un esame pluridisciplinare della sua accettabilità sul piano etico.

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

5. Il consenso (...) è stato donato espressamente, specificamente ed è stato messo per iscritto. Questo consenso può, in ogni momento, essere liberamente ritirato”⁶².

Ne consegue che l'utilizzo del placebo risulta essere una procedura sperimentale eccezionale che presuppone, per essere legittima, requisiti ben precisi.

Nel 2001 in una nota chiara del WMA (World Medical Association), all'art. 29 della quinta revisione di Edimburgo (2000) della Dichiarazione di Helsinki, viene dichiarato che “l'accettabilità etica del ricorso al placebo risulta estesa di fatto, oltre ai casi di assenza di una terapia privata, alle seguenti circostanze: quando per ragioni di metodo scientificamente valido e inevitabile, il suo utilizzo è necessario a mantenere l'efficacia e la sicurezza di un metodo preventivo, diagnostico o terapeutico ... e il paziente che riceve il placebo non sarà soggetto ad un rischio aggiuntivo di danno serio ed irreversibile”.

Le rigide regole della Dichiarazione di Helsinki suscitarono numerose polemiche. Nel 2002 l'Associazione Medica Mondiale (AMM) con una nota di chiarimento,(inserita nell'edizione della Dichiarazione di Helsinki del 2008), riconferma “che le sperimentazioni con testimoni sotto placebo devono essere utilizzate soltanto con grandi precauzioni e, in generale, se non esiste un trattamento sperimentato. Tuttavia, pur esistendo un trattamento sperimentato, le sperimentazioni con testimoni sotto placebo possono essere eticamente accettabili alle seguenti condizioni:

⁶² *Convenzione sui diritti umani e la biomedicina*, art.16.

1) Se per imperiose e scientificamente solide esigenze metodologiche non esistono altri metodi che consentano di determinare la non pericolosità e l'efficacia di un metodo profilattico, diagnostico o terapeutico.

2) Se un metodo profilattico o terapeutico è sperimentato per un'affezione benigna e la partecipazione alla sperimentazione non espone a ulteriori rischi di danni significativi e durevoli”⁶³.

La Direttiva 2001/83/CE della Commissione Europea ebbe a confermare la Dichiarazione di Helsinki⁶⁴.

Nel giugno del 2001, l'Agenzia Europea per i Medicinali⁶⁵ rese pubblico sul placebo il suo punto di vista in un articolo intitolato *L'impiego del placebo nelle sperimentazioni cliniche, tenendo conto della revisione della Dichiarazione di Helsinki* affermando che “il divieto degli esperimenti contro il placebo negli ambiti terapeutici in cui esistono metodi profilattici, diagnostici e terapeutici sperimentati impedirebbe di ricavare dati scientifici attendibili per valutare nuovi farmaci, e contrasterebbe con gli interessi della sanità pubblica...”.

La Direttiva n. 11 del CIOMS 2004 (*Direttive etiche internazionali per la ricerca biomedica*) ha sancito che “in linea generale, i soggetti di ricerca, nel gruppo testimone di una sperimentazione su un intervento diagnostico, terapeutico o preventivo, devono beneficiare di un intervento efficace e sperimentato.

⁶³ Ivi.

⁶⁴ “Tutte le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità con i principi etici previsti dalla versione in vigore della Dichiarazione di Helsinki, più in generale le sperimentazioni cliniche devono essere effettuati in forma di esperimenti controllati e, se possibile, randomizzati, ogni altro modo di procedere, infatti, deve essere giustificato; inoltre, il trattamento dispensato al gruppo di controllo può variare a secondo dei casi, tale scelta può essere influenzata da considerazioni di ordine etico, per questo a volte può essere più interessante comparare l'efficacia di un nuovo farmaco con quella di un farmaco il cui valore terapeutico è già noto, anziché l'effetto di un placebo”.

⁶⁵ L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) è un organo decentrato dell'Unione Europea con sede a Londra. Il suo compito principale è di tutelare e promuovere la sanità pubblica e la salute degli animali mediante la valutazione e il controllo dei medicinali per uso umano e veterinario.

In determinate circostanze, quindi, può essere accettabile da un punto di vista etico utilizzare un altro modo di comparazione, ad esempio, il placebo o il non trattamento. Inoltre, viene spesso ribadito che il placebo può essere usato:

1. Se non esiste un intervento efficace sperimentato.
2. Nel caso in cui il ritiro di un intervento efficace sperimentato esporrebbe tutt'al più a un fastidio provvisorio o a un'attenuazione differita dei sintomi.
3. Nel caso in cui l'uso di un intervento efficace sperimentato come sistema di confronto non darebbe risultati scientificamente affidabili e in cui l'impiego di placebo non comporterebbe alcun rischio supplementare di danno grave o irreversibile per i soggetti".

Sulla base di quanto era stato deciso dal CIOMS nello stesso anno, il Protocollo aggiuntivo alla Convenzione dei diritti umani e la biomedicina, adottato nel Giugno del 2004, in riferimento alla ricerca medica, prese in esame problemi come il consenso, la tutela delle persone non in grado di acconsentire a una ricerca e i Comitati etici della sperimentazione, sancendo all'art. 23 che "l'impiego di un placebo è consentito solo in mancanza di un metodo di efficacia verificata, nel caso in cui l'interruzione o la sospensione di detto metodo non presenti rischio o condizionamenti accettabili".

Il Gruppo di etica delle scienze e delle nuove tecnologie⁶⁶ (EGE) ha pubblicato nel febbraio del 2004 il Parere n. 17, in base al quale "le sperimentazioni contro placebo possono essere accettate se, ad esempio, l'esperimento clinico miri soprattutto a semplificare le terapie o ad abbassarne il costo in paesi in cui per motivi logistici non è disponibile la terapia standard o è inaccessibile a causa del costo".

⁶⁶ L'European Group of Ethics in Science and New Technologies (EGE) è un organo di consulenza diretta del Presidente della Commissione Europea su questioni etiche concernenti la regolazione di nuove tecnologie.

Tuttavia, da parte del Comitato Nazionale per la Bioetica non sono mancate ulteriori critiche a questa forma di sperimentazione farmacologica ; nel suo parere del 2010 *L'uso improprio del placebo*, il CNB scrive come “l’uso del placebo non sia necessario se lo sperimentatore impiega un disegno di superiorità nei confronti di un farmaco già autorizzato e si prendono precauzioni riguardanti la numerosità dei pazienti , la durata della sperimentazione e l’adozione di parametri terapeutici per la valutazione degli effetti”⁶⁷. E ancora il CNB evidenzia che “il confronto con un placebo invece che con un farmaco attivo, di per sé favorisce il nuovo farmaco in cerca di approvazione: ma sul piano etico va bilanciato il vantaggio sperimentale possibile con l’esigenza terapeutica attuale nei confronti dei pazienti. Il CNB sottolinea la non eticità dell’uso improprio del placebo in quanto priverebbe il paziente di un farmaco utile. Su tali basi è messo in luce il ruolo dei Comitati etici nel garantire che interessi commerciali non prevalgano sul diritto dei pazienti di non essere trattati con placebo quando sia già disponibile un trattamento efficace per una data indicazione terapeutica”⁶⁸.

Il Regolamento del 2014 del Comitato etico Università degli Studi di Napoli Federico II, all’art. 37 puntualizza che, ove con riferimento alla sperimentazione clinica dei medicinali, sia previsto l’uso del placebo, la valutazione favorevole al suo impiego è subordinata alle seguenti condizioni:

1. I soggetti che partecipano alla sperimentazione devono essere dettagliatamente informati della procedura e su questa devono dichiarare il loro consenso.
2. I soggetti non devono essere privati assolutamente di un trattamento di riconosciuta efficacia e comunque non devono essere esposti, in nessun modo, a sofferenza, prolungamento di malattie o rischi.

⁶⁷Cfr. COMITATO NAZIONALE DELLA BIOETICA, *L'uso*, cit., p. 3.

⁶⁸ Ivi, p.3.

La Carta di Napoli per la Tutela della persona nelle Sperimentazioni Cliniche del 2017 all'art.19 al comma 2 precisa che l'uso del placebo è giustificato quando non vi sono terapie disponibili. "Soltanto in casi particolari ... 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".

Non sono dunque mancati in questi anni studi sul placebo e sull'opportunità o meno del suo utilizzo. Un dibattito che ha coinvolto non solo la somministrazione di un placebo in senso stretto, ma anche tutti gli aspetti che tale somministrazione comporta: le relazioni tra sperimentatore e paziente; il consenso informato; le buone norme di condotta clinica, etica e umana. E non sono mancate, rispetto al passato, posizioni ben più favorevoli alla sperimentazione e ricerca clinica con placebo, considerata come necessaria per la sperimentazione e gli sviluppi della scienza, e come un aiuto fondamentale nel progresso e nei test per i nuovi farmaci. Tutto ciò senza trascurare l'importanza che deve ricevere il consenso espresso ed informato del gruppo di controllo: l'autodeterminazione dei volontari deve essere prioritaria e considerare il partecipante alla sperimentazione come un *partner*, che ha la possibilità di scegliere di prendere parte o meno alla sperimentazione contro placebo.

4.2. Ricerca traslazionale.

Negli ultimi tempi sta acquistando una notevole importanza la ricerca scientifica 'traslazionale' (anche chiamata *scienza traslazionale*) che per quanto concerne la metodologia è identificabile in un sistema circolatorio che passa 'dal laboratorio o ricerca preclinica' al 'letto del paziente o ricerca clinica' e dal 'letto del paziente' al 'laboratorio' e dal laboratorio/letto del paziente alla società civile (in ambito di prevenzione, diagnosi e terapia). In sintesi le caratteristiche sono date: dalla circolarità (da preclinico a clinico e viceversa); dalla dinamicità (processo continuo verso la innovazione); dalla collaborazione (tra ricercatori e medici di diverse

discipline); dall'applicazione pratica. La ricerca mira sempre alla traduzione della 'conoscenza' in 'azione': l'intenzione ultima è il trasferimento dei dati della ricerca a l'effettiva applicazione clinica (anche in considerazione del bene pubblico).

Ne conseguono dei vantaggi: l'accelerazione dei passaggi della ricerca di base (vantaggio tuttavia bilanciato dai maggiori rischi per i soggetti partecipanti); la 'riduzione' del numero di soggetti reclutati; la durata abbreviata con anche la possibilità di un 'primo caso' di applicazione ad un solo paziente; la possibile innovatività della ricerca con studi esplorativi, che potrebbero anche non essere direttamente terapeutici.

Non mancano, comunque, dubbi etici in merito a tale metodo sperimentale che soprattutto non assicura una approfondita valutazione rischi/benefici da parte del ricercatore e del clinico. Per soggetti particolarmente vulnerabili, come i minori, è da discutere, poi, la possibilità di includerli solo nel caso eccezionale di cure compassionevoli⁶⁹. Dovrebbe, comunque, come in ogni ricerca sperimentale, essere dato un esplicito richiamo alla finalità: esplorativa o terapeutica, precisando il significato di 'esplorativa' (innovativa? sperimentale pura con ipotesi solo plausibili?). Così come dovrebbe essere data un'ampia e completa informativa (anche in negativo) in ogni fase della ricerca, anche proveniente dal paziente (*backwards* =all'indietro), e lasciando sempre a quest'ultimo la possibilità di escludersi dalla partecipazione una volta a lui precisate le eventuali conseguenze.

Il pericolo è che l'intenzione di accelerare il passaggio dalla ricerca all'applicazione clinica sia motivata non tanto dalla volontà di non determinare ritardi nell'offrire ai pazienti nuove e benefiche possibilità terapeutiche, bensì da interessi commerciali, cioè dall'ambizione di sfruttare al più presto le possibilità economiche che le nuove scoperte portano. Ne può conseguire anche con maggiore facilità 'la

⁶⁹ Cfr. *ultra*, Cap. III.

frode scientifica', che, come scriveremo in seguito⁷⁰, è divenuta sempre più frequente nelle ricerca e che in questo campo si potrebbe realizzare con maggiore facilità.

In ogni caso questo tipo di ricerca incontra ancora molte difficoltà sia da un punto di vista realizzativo che da un punto di vista economico, per la necessità di ingenti e costanti investimenti necessari per questi protocolli di ricerca.

Gli obiettivi della medicina traslazionale possono essere conseguiti solo attraverso costanti investimenti e progressi nelle scoperte di base in ambito biomedico e comportamentale, abbinati a questi protocolli di ricerca.

Ancora da considerare che alcune categorie di 'terapie innovative' possono rientrare nella ricerca traslazionale. Fra queste sono da considerare quei trattamenti *off label* che differiscono dai trattamenti autorizzati con una base scientifica di efficacia e tollerabilità. In questo senso i trattamenti con farmaci o tecnologie non sperimentate, ma in corso di sperimentazione, non sono lontani dagli standard tradizionali della sperimentazione. Tuttavia permettono eccezionalmente, sotto il controllo medico, l'uso del trattamento, non ancora validato dalle autorità regolatorie della salute, in casi in cui il paziente ha serie patologie ,senza che vi siano delle terapie validate o qualora vi siano terapie validate ma queste risultano inefficaci.

Queste situazioni di ricerca potrebbero dunque avvalersi del sistema traslazionale, anche se differenze possono ugualmente essere trovate tra le terapie innovative o sperimentali e la ricerca traslazionale, in specie quando si consideri la categoria del c.d. 'uso compassionevole della cura' in terapie innovative.

Soprattutto, la ricerca traslazionale non concerne situazioni eccezionali che coinvolgono una singola ricerca di partecipanti o pazienti senza un trattamento validato come una alternativa, ma le prove cliniche con gruppi di volontari per cercare e testare le opportunità terapeutiche nel modo migliore.

⁷⁰ Cfr. *ultra*, Cap. V.

4.3. Cure compassionevoli: prima sperimentazione sull'uomo

L'espressione 'uso compassionevole' è generica: indica trattamenti con farmaci o tecnologie non sperimentate, in corso di sperimentazione⁷¹. In Italia la discussione sulla libertà di cura e sulle c.d. cure compassionevoli ha assunto particolare rilievo a partire da fatti noti al pubblico come i casi 'Di Bella' e 'Stamina'. Scrive il CNB "Per capire la diffusione di questo fenomeno dobbiamo tenere presente l'emergere di diversi fattori. Innanzitutto, la rapida evoluzione e gli sviluppi scientifici crea, alle volte, una ineliminabile sfasatura tra il normale decorso di una corretta verifica sperimentale e l'impellenza delle attese individuali ... E questa sfasatura grava anche le istituzioni del difficile equilibrio tra il dovere di evitare una sperimentazione occulta, impropria o illusoria e la sensibilità verso la disperazione non solo dei pazienti ma anche dei familiari, che non vogliono lasciare nulla di intentato per salvare i propri cari, o almeno alleviarne le sofferenze"⁷².

La richiesta di uso compassionevole nasce dunque da alcuni fattori: a volte dalla lentezza e rigidità delle procedure di sperimentazione e di autorizzazione all'immissione del farmaco in commercio da parte delle autorità regolatorie; a volte dall'aumento delle conoscenze, anche mediante le tecnologie dell'informazione e della comunicazione, da parte dei pazienti e dei familiari che vengono a conoscenza di nuovi prodotti ancora non validati e, nella tragicità della condizione della malattia, non vogliono lasciare nulla di intentato. E' spesso la condizione di malati di patologie rare che, a causa dei tempi e dei costi delle cure, non hanno farmaci (i c.d. 'farmaci

⁷¹ Sull'argomento cfr. il parere del COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. 'uso compassionevole')*. Allegata una nota giuridica sul tema, 2015 e d'AVACK, *Il potere sul corpo*, cit., pp. 126ss.

⁷² COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Cura del caso singolo*, cit., pp.6-7.

orfani' o 'malattie orfane'⁷³). Molti malati, di patologie rare, non hanno, dunque, percorsi di cura e pochi sono gli esperti in grado di seguirli.

'Uso compassionevole' raggruppa diverse tipologie di situazioni:

= uso di farmaci *off-label* (fuori dalla prescrizione per indicazioni, dosaggi e modalità di somministrazione, ma validati per sicurezza, efficacia e tollerabilità);

= uso di farmaci non validati in corso di validazione (un accesso anticipato, in condizioni controllate);

= uso di farmaci senza validazione (di cui non si conosce nemmeno l'assenza di nocività).

Nel primo caso i rischi sono sufficientemente controllati; nel secondo caso il margine di rischio e di incertezza aumenta, non essendo concluso l'iter di sperimentazione; l'ultimo è il caso più problematico perché non c'è alcun dato, nemmeno sulla nocività del farmaco (è il caso dei 'viaggi della speranza').

Sarebbe più corretta l'espressione, fatta propria dal CNB, "trattamenti non validati a uso personale e non ripetitivo"⁷⁴, che coglie elementi comuni alle diverse tipologie descritte.

Generalmente si esige, eticamente, che:

“-Tali trattamenti vanno ammessi eccezionalmente, quando manca una valida alternativa terapeutica nei casi di urgenza e emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave patologia a rapida progressione ; non possono essere un'alternativa, esplicita o surrettizia, alla sperimentazione clinica, né possono in alcun modo sostituirsi ad essa;

-La somministrazione di tali trattamenti deve essere rivolta a una specifica indicazione e basarsi di regola su plurime ragionevoli evidenze scientifiche, e cioè:

⁷³ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Farmaci orfani per le persone affette dalle malattie rare*, 2011.

⁷⁴COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Cura del caso singolo*, cit., p.23.

dati pubblicati su riviste di settore a diffusione internazionale, con valutazione “*peer review*” che includano almeno risultati robusti e evidenti di sperimentazione animale per quanto riguarda efficacia e tossicità e possibilmente risultati di fase I nell’uomo.

-La prescrizione terapeutica non può provenire dal solo medico curante ma deve ricevere l’approvazione del comitato etico nel cui ambito di competenza origina la richiesta...

-Non deve essere segreta la composizione dei prodotti utilizzati per i trattamenti, siano essi di sintesi o di origine biologica. Tutti i risultati, sia positivi che negativi, devono essere resi pubblici”⁷⁵.

Il consenso deve essere adeguatamente informato, anche sulle incertezze, sui limiti alla speranza e sulla possibile nocività o anche letalità; l’assunzione del rischio deve sempre essere personale, non sostituibile, consapevole.

Per il CNB “solo in queste condizioni i trattamenti ‘compassionevoli’ si possono ritenere eticamente leciti e rientrano nel diritto generale alla salute”⁷⁶.

Particolarmente delicato è il trattamento su minori. Le pratiche compassionevoli non devono mai essere illusioni miracolistiche, ma devono basarsi su una ragionevolezza scientifica, per non provocare ancora più dolore e sofferenza. L’associazionismo, in questo settore, consente un importante sostegno alle famiglie.

5. Protocollo di ricerca

La ricerca scientifica deve basarsi su un valido progetto di ricerca, un c.d. ‘protocollo di sperimentazione’, un documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l’organizzazione di una sperimentazione clinica che per la sua valutazione presuppone la chiamata in causa

⁷⁵ Ivi.

⁷⁶ Ivi, p.24.

dei comitati etici di cui si scriverà in seguito⁷⁷. Si potrebbe dire che il protocollo è il ‘libretto di istruzioni’ che consente ai ricercatori di eseguire in maniera corretta una sperimentazione clinica.

Il documento è di estrema importanza per la gestione di una sperimentazione clinica per il fatto che su di esso vengono riportati in modo dettagliato i vari aspetti dello studio e le modalità di svolgimento. Può contenere, ad esempio, i criteri per effettuare la scelta dei pazienti al fine di ottenere un gruppo omogeneo; i criteri di inclusione ed esclusione; il calendario degli esami; le procedure utilizzate, comprese quelle di controllo e di assicurazione della qualità; gli indici più significativi dei dosaggi e degli effetti terapeutici e collaterali del farmaco; la durata dello studio; la statistica; l’accesso, conservazione e gestione dei dati e dei documenti originali; gli accordi finanziari e assicurativi e infine i criteri di pubblicazione. Le eventuali modifiche dovranno essere notificate per iscritto al comitato etico per ottenerne l’approvazione⁷⁸.

Il protocollo è, dunque, soggetto a valutazione.

Il Regolamento europeo n. 536/2014 stabilisce all’art.6 che “ Lo stato membro relatore valuta la domanda di autorizzazione con riferimento ai seguenti aspetti :

a) appartenenza alla categoria delle “sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento”, ove così dichiarato dal promotore;

b) conformità al capo V per quanto riguarda:

i) i benefici terapeutici e per la salute pubblica previsti, tenendo conto di tutti gli aspetti seguenti:

- le caratteristiche dei medicinali sperimentali e le conoscenze in merito,

- la rilevanza della sperimentazione clinica.....

⁷⁷ V. *ultra*, Cap. III.

⁷⁸ Per ulteriori approfondimenti cfr. il sito www.miulli.it

-l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tenendo conto degli approcci statistici, del disegno della sperimentazione clinica e della metodologia usata;

ii) i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, tenendo conto di tutti gli aspetti seguenti:

- Le caratteristiche e le conoscenze in merito ai medicinali sperimentali e ai medicinali ausiliari,
- Le caratteristiche dell'intervento rispetto alla normale pratica clinica,
- Le misure di sicurezza, incluse le disposizioni per ridurre al minimo i rischi, il monitoraggio, le comunicazioni in materia di sicurezza e il piano di sicurezza,
- Il rischio per la salute del soggetto legato alla condizione clinica per la quale il medicinale sperimentale è oggetto di sperimentazione,

c)la conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari stabiliti al capo IX:

d)la conformità ai requisiti di etichettatura stabiliti al capo X;

e)la completezza e l'adeguatezza del dossier per lo sperimentatore”⁷⁹.

I centri di sperimentazione sono inoltre sottoposti a periodici controlli da parte dello *sponsor* al fine di accertare il rispetto di quanto previsto nel protocollo di sperimentazione.

Va tenuto conto che le sperimentazioni cliniche sono generalmente soggette a numerose modifiche successive alla loro autorizzazione. “Tali modifiche possono riguardare la conduzione, il disegno, la metodologia, il medicinale sperimentale o il medicinale ausiliario, lo sperimentatore o il sito di sperimentazione clinica. Qualora abbiano un notevole impatto sulla sicurezza o sui diritti dei soggetti oppure sull'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica, tali

⁷⁹ *Regolamento UE 536/2014*, cit., art.6.

modifiche dovrebbero essere sottoposte a una procedura di autorizzazione simile a quella iniziale”⁸⁰.

Il suddetto Regolamento richiama la Direttiva 2001/20/CE che prevede che non possano essere effettuate sperimentazioni di terapia genica che possono modificare l’identità genetica del soggetto.

Infine, si ricorda che “ gran parte delle sperimentazioni cliniche è condotta da promotori non ‘commerciali’, i quali spesso dipendono da finanziamenti provenienti in tutto o in parte da fondi pubblici o associazioni di beneficenza. Al fine di sfruttare al massimo il prezioso contributo di tali promotori non commerciali e incentivare ulteriormente le loro ricerche, senza tuttavia compromettere la qualità delle sperimentazioni cliniche, gli Stati membri dovrebbero adottare apposite misure per incentivare le sperimentazioni cliniche condotte da tali promotori non commerciali”⁸¹.

6. Il consenso informato: elementi, forma e sviluppo.

6.1. Il rispetto della persona che si sottopone alla sperimentazione esige prima di ogni altra cosa il suo consenso libero e informato. Questo rappresenta il primario limite soggettivo della sperimentazione.

E i requisiti fondamentali del consenso informato sono: 1) l’offerta dell’informazione da parte del personale di ricerca; 2) la comprensione dell’informazione da parte del paziente; 3) la libertà decisionale e la capacità decisionale (competenza) del paziente.

Perché, dunque, si possa pervenire ad un consenso informato è necessario che la comunicazione tra ricercatore e paziente avvenga nel modo più appropriato possibile⁸². Scrive d’Avack :“La via per la realizzazione di un consenso informato

⁸⁰ Cfr. *Regolamento UE 536/2014*, cit., (23).

⁸¹ Ivi, (81).

⁸² Cfr d’AVACK, *Il dominio*, cit., pp. 106ss.

realmente tale è, quindi, una comunicazione reciproca, in una condizione in cui il ricercatore, detentore delle informazioni tecniche specifiche, si pone in una situazione di ascolto per mettere a disposizione e adeguare il suo sapere ad ogni peculiare situazione individuale”⁸³.

Nel nostro quadro legislativo non esiste una vera e propria definizione di consenso informato, seppure esso sia citato in norme e sentenze giuridiche. Tuttavia, è possibile estrapolare una sua definizione attraverso quanto stabilito dalle codificazioni deontologiche, dalla letteratura e dalla giurisprudenza. Il Comitato Nazionale per la Bioetica, nel rapporto paziente/medico, lo definisce come “la legittimazione e il fondamento dell’atto medico e, allo stesso tempo, strumento per realizzare quella ricerca di *alleanza terapeutica* - nell’ambito delle leggi e dei codici deontologici – e di piena umanizzazione dei rapporti tra medico e paziente, cui aspira la società attuale”⁸⁴. E sempre il Comitato precisa che “L’informazione è finalizzata non a colmare l’inevitabile differenza di conoscenze tecniche tra medico e paziente, ma a porre il paziente nella condizione di esercitare correttamente i suoi diritti, e quindi di formarsi una volontà che sia effettivamente tale, rispetto alle svolte ed alle alternative che gli vengono proposte”⁸⁵.

Quanto scritto dal CNB nell’ambito dell’alleanza terapeutica vale altrettanto per il rapporto fra il ricercatore e il soggetto della ricerca nell’ambito della sperimentazione.

Si tratta di un requisito primario rispetto al quale è opportuno considerare le diverse declinazioni a seconda del soggetto coinvolto nella ricerca che potrà essere un soggetto capace o un soggetto vulnerabile, bisognoso in questo caso di maggiori cautele. E quando, si pone l’attenzione sulla volontà dei soggetti vulnerabili è

⁸³ Ivi, p.107.

⁸⁴ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Informazione e consenso all’atto medico*, 1992, p. 15.

⁸⁵ Ivi.

necessario riferirsi soprattutto alla sperimentazione sul minore, sul maggiorenne incapace e la eventuale situazione di emergenza, sulla donna e nei paesi più poveri.

Formalmente il consenso è un atto che si esplica con la firma di un documento che contiene informazioni precise ed estese sulla ricerca che viene proposta. Firmandolo il paziente dichiara di aver letto e compreso le informazioni contenute, gli scopi della ricerca, gli eventuali rischi associati e le possibili alternative.

Esiste, dunque, un dovere di lealtà da parte del ricercatore e l'obbligo da parte del ricercatore d'impegnarsi affinché il soggetto della sperimentazione sia messo in grado di prendere liberamente e consapevolmente le decisioni in merito alla sua partecipazione. L'informazione deve essere veritiera e completa, data in un linguaggio comprensibile e deve riguardare la durata dell'esperimento, la natura e l'entità dei rischi (in generale relativi alla persona cui si richiede il consenso), i possibili trattamenti alternativi, il ruolo del medico/ricercatore, i diritti del paziente (di dissentire, di ritirarsi dalla sperimentazione in ogni momento senza pregiudizio alcuno). L'informazione, quindi, deve essere considerata un processo continuo.

Il consenso dato sulla base di una informazione non veritiera o incompleta non è valido. Tuttavia nell'ambito della proposta di ricerca è anche giusto spiegare al soggetto che l'essere coinvolti in uno studio clinico o di ricerca è fondamentale per il contributo che si dà alla scienza e alla collettività. Si tenga conto altresì che l'obbligo di informazione e la sottoscrizione del documento è l'unico strumento previsto dalla normativa idoneo a tutelare il ricercatore o il medico nell'ipotesi di mancato conseguimento del risultato atteso.

In caso di minori o di soggetti legalmente incapaci il consenso informato deve essere ottenuto dal rappresentante legale.

6.2. Il principio del 'consenso informato' ha assunto l'attuale carattere di baluardo dell'autonomia decisionale a seguito di un lungo processo di evoluzione giurisprudenziale che ha avuto inizio negli Stati Uniti a partire dall'inizio del 900 con

riferimento a trattamenti clinici⁸⁶. Esso diventa un principio irrinunciabile nella prima metà del '900, anche nel campo della sperimentazione, a seguito delle atrocità commesse nei campi di concentramento e di sterminio nazisti. Il Codice di Norimberga (1947) nel primo articolo afferma l'essenzialità dell'elemento del consenso informato⁸⁷.

La visione della ricerca e della tecnologia medica diventa molto chiara: la scienza non deve mai trasformare la persona in uno strumento utilizzato per raggiungere scopi scientifici.

Nel nostro Paese l'evoluzione del consenso informato ai trattamenti sanitari ha avuto una dinamica tipica degli ordinamenti di *common law*⁸⁸. È mancata una normativa organica in merito e l'evoluzione del consenso informato è avvenuta tramite la giurisprudenza che ha fatto riferimento a norme costituzionali e a principi che la stessa ha elaborato a partire da una legislazione frammentaria prodotta per situazioni particolari (interventi chirurgici, trattamenti terapeutici, trapianti, PMA, ricerca tecnologica ecc.).

In questo senso il consenso informato costituisce un principio fondamentale in materia di tutela della salute, ma si estende a qualsiasi trattamento compiuto sul corpo

⁸⁶ 'Caso Mohr', Corte suprema del Minnesota, 1905. A questo fece seguito il 'caso Schoendorff', 1914, durante il quale il giudice Beniamino Cardozo introdusse il criterio della *self-determination*, in base al quale «ogni essere umano adulto e capace ha il diritto di determinare cosa debba essere fatto con il suo corpo; un chirurgo che esegue un'operazione senza il consenso del paziente commette una violenza personale, per la quale risponderà dei danni». Cit. d'AVACK, *Il dominio*, cit., p.104.

⁸⁷ Art. 1: «E' assolutamente necessario il consenso volontario del soggetto umano. Ciò presuppone che la persona abbia la capacità legale di dare il consenso, sia in condizioni di esercitare il libero potere di scelta senza l'intervento di alcun elemento di forza, frode, inganno, costrizione o coercizione ed abbia sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi dell'esperienza, tanto da essere in grado di prendere una consapevole e illuminata decisione. Quest'ultimo elemento richiede che prima di formulare una positiva decisione, il soggetto deve essere edotto sulla natura e sui fini dell'esperimento, sul metodo e i mezzi con i quali esso sta per essere condotto, su tutti gli inconvenienti e pericoli ragionevolmente prevedibili e sugli effetti nei riguardi della salute che possono derivare dalla sua partecipazione all'esperimento».

⁸⁸ Cfr. d'AVACK, *Il potere sul corpo*, cit., pp. 115ss.

del soggetto e ,pertanto, a qualsiasi genere di sperimentazione clinica o di ricerca. Sarà la Corte di Cassazione a precisare che questa lettura è assolutamente coerente con il rilievo assunto dal consenso informato nella Carta dei diritti fondamentali dell'Unione il cui art. 3 va interpretato nel senso che “il consenso libero ed informato del paziente all'atto medico va considerato, non soltanto sotto il profilo della liceità del trattamento, ma prima di tutto come un vero e proprio diritto fondamentale del cittadino europeo, afferente al più generale diritto all'integrità della persona”⁸⁹.

Oltre ai frequenti richiami costituzionali e giurisprudenziali va considerato che il consenso informato trova il suo fondamento nel ‘principio personalistico’ che impronta tutta la struttura del nostro ordinamento. Tale principio “pone al primo posto nella gerarchia dei valori la persona umana, il che implica il suo più ampio riconoscimento quanto ai diritti e il conseguente divieto di strumentalizzazione in funzione di finalità egoistiche o di utilità superiori ed assorbenti”⁹⁰. La connessione tra il principio personalistico e il consenso informato è fatta propria dalla Corte di Cassazione che, in riferimento a quest'ultimo ha affermato che “il principio personalistico anima la nostra Costituzione, la quale vede nella persona umana un valore etico in sé, vieta ogni strumentalizzazione della medesima per alcun fine eteronomo ed assorbente, concepisce l'intervento solidaristico e sociale in funzione della persona e del suo sviluppo e non viceversa e guarda al limite del rispetto della persona umana in riferimento a singolo individuo, in qualsiasi momento della sua vita e nell'integralità della sua persona”⁹¹.

La derivazione del consenso informato dal principio personalistico comporta anche che il primo non debba essere inteso quale un modulo o un atto, bensì un processo tramite il quale il soggetto deve essere informato per poter comprendere ciò

⁸⁹Cassazione civile, n. 21748/2007.

⁹⁰ d'AVACK, *Il dominio*, cit., p.110.

⁹¹ Cassazione Civile, n.21748/2007 e in precedenza sentenze nn. 8827/2003 e 8828/2000.

che accadrà o potrebbe accadere. “Il consenso, da atto a struttura lineare e a rilievo tipicamente privatistico, si trasforma in elemento di una fattispecie procedimentale incentrata sull’interazione tra tecniche di natura privatistica e pubblicistica, la quale non si apre né si esaurisce con la semplice manifestazione di volontà organizzativa”⁹².

6.3. Un tentativo di analisi del quadro normativo nazionale deve necessariamente tener conto anche delle spinte propulsive provenienti dalla Comunità europea. La *Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina diritti dell’uomo* (Oviedo 1997) all’art. 5 prevede, come regola generale, che un intervento nel campo della salute, compresa la ricerca, deve essere effettuato solo dopo che la persona interessata ha dato consenso libero ed informato. Il *Protocollo Addizionale alla Convenzione del Consiglio di Europa sui diritti umani e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica* (2005) conferma che “L’interesse e il benessere dell’essere umano che partecipa alla ricerca prevale sull’esclusivo interesse della società o della scienza” (art. 3) e che “La ricerca condotta sugli esseri umani può essere intrapresa soltanto se non esistono alternative di efficacia comparabile” (art. 5). Gli artt. dal 13 al 16 sono dedicati al consenso e alle informative fornite ai partecipanti alla ricerca.

Particolarmente esaurienti sul consenso e la sua validità sono le *Linee guida di Buona Pratica Clinica* (Good Clinical Practice), recepite con DMD 15 luglio 1997 in merito al consenso informato. “La Buona Pratica Clinica (G.C.P.) è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgono soggetti umani. L’aderenza a questi standard di G.C.P garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l’attendibilità dei dati relativi allo studio”. Nel 2016 è stata eseguita la più importante revisione delle G.C.P.

⁹² G. RESTA, *La disposizione del corpo. Regole di appartenenza e di circolazione*, in AA. VV, *Trattato di biodiritto*, di S. Canestrari, G. Ferrando, C.M. Mazzoni, S. Rodotà e P. Zatti, vol. I, p. 829.

degli ultimi 20 anni. In risposta alle problematiche emerse nel corso degli anni è stato elaborato un *Addendum* (E6 R2) per incoraggiare l'implementazione di approcci migliorati e più efficienti per la progettazione, conduzione, registrazione e il reporting di studi clinici.⁹³ La G.C.P. (4.8.8 e 4.8.9) prevede due forme alternative di consenso: il consenso scritto e quello verbale testimoniato. Secondo la prima modalità sia il professionista sia il soggetto che intende sottoporsi alla sperimentazione appongono personalmente sul modulo di consenso informato le loro firme e la data. Il consenso verbale testimoniato presuppone, invece, l'incapacità di leggere di tali soggetti; dunque l'intera discussione relativa al consenso si svolgerà alla presenza di un testimone imparziale che appone personalmente la propria firma e la data sul modulo del consenso informato. Sono però necessari tre requisiti: 1. La lettura e spiegazione al soggetto del modulo e di tutte le informazioni scritte; 2. L'acquisizione del consenso orale alla partecipazione allo studio; 3. L'apposizione della firma e della data da parte del soggetto o del suo legale rappresentante, se in grado di farlo. Il testimone imparziale accerta, dunque, che il consenso sia stato prestato liberamente e che tutte le informazioni siano state spiegate accuratamente.

La disciplina della G.C.P. stabilisce che nessuna informazione scritta o orale può essere formulata con un linguaggio che costringa il soggetto od il suo rappresentante legalmente riconosciuto a rinunciare, anche solo apparentemente, ad eventuali diritti legali oppure che esoneri o sembri esonerare lo sperimentatore, l'istituzione, lo sponsor o i loro rappresentanti dalla responsabilità per negligenza (4.8.4)⁹⁴.

Ancora, La *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea* (2000) all'art. 3, dopo aver stabilito che "ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica", prevede tra i vincoli che devono essere rispettati nell'ambito della medicina

⁹³ La Buona Pratica Clinica (G.C.P.), *Addendum* (E6 R2), 4.8.8 e 4.8.9 .

⁹⁴ La Buona Pratica Clinica (G.C.P.), *Addendum* (E6 R2), 4.8.4, 4.8.8 e 4.8.9 e 4.8.10.

e della biologia “il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge”. La conferma sul consenso come presupposto necessario per la cura e per la ricerca la si trova nella *Dichiarazione universale sulla bioetica e diritti umani*, 2005, art. 6).

Infine, Il *Regolamento n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014* sulla sperimentazione clinica, che abroga la direttiva 2001/20/CE, dedica il cap. V alla protezione dei soggetti e al consenso informato. Gran parte delle disposizioni in merito al consenso informato riprende le regole già presenti nella G.C.P. Secondo il *Regolamento UE* (art. 29) è fondamentale che le informazioni fornite al soggetto o al suo rappresentante legale siano esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili ai non addetti ai lavori e debbano comprendere i seguenti dati: “la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione clinica; i diritti e le garanzie riconosciuti al soggetto in relazione alla sua protezione, in particolare il suo diritto di rifiutarsi di partecipare e il diritto di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento, senza alcun conseguente detrimento e senza dover fornire alcuna giustificazione; le condizioni in base alle quali è condotta la sperimentazione clinica, compresa la durata prevista della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica; i possibili trattamenti alternativi, comprese le misure di follow-up qualora la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sia sospesa; il sistema di risarcimento dei danni; la disponibilità dei relativi risultati”⁹⁵.

Tali informazioni “sono fornite in occasione di un colloquio preliminare con un membro del gruppo di sperimentazione adeguatamente qualificato a norma del diritto dello Stato membro interessato, sono redatte per iscritto e sono a disposizione del soggetto o del suo rappresentante legale”⁹⁶. “Durante il colloquio, deve essere

⁹⁵ *Regolamento UE*, cit., capo V, art. 29 Consenso informato.

⁹⁶ *Ivi*.

prestata un'attenzione particolare alle esigenze di informazione dei singoli soggetti e di specifiche popolazioni di pazienti, come pure ai metodi impiegati per fornire le informazioni ... ed è verificata la comprensione delle informazioni da parte del soggetto”⁹⁷.

7. Indennizzo e compensi per studi clinici

“A differenza delle altre arti dove si può sperimentare senza pericolo, i materiali della medicina non sono pelli, ceppi o mattoni; essa sperimenta, invece, sul corpo umano, sul quale non è senza pericolo sperimentare l’inesperimentato”.⁹⁸

La risposta alla domanda “è possibile vendere la propria salute per soldi” è generalmente negativa. Le norme e le disposizioni attuali sono restrittive: nella *Dichiarazione di Helsinki* del 2000 si precisa che nelle sperimentazioni sull’uomo “le considerazioni correlate con il benessere del soggetto e della società devono avere la precedenza sugli interessi della scienza e della società”⁹⁹, prevedendo genericamente che “il ricercatore deve sottoporre al Comitato per la revisione le informazioni relative a finanziamento, sponsor, appartenenze e istituzioni, altri potenziali conflitti di interesse e incentivi per i soggetti della sperimentazione”¹⁰⁰.

Il codice di Deontologia medica stabilisce che “ove non esistono finalità terapeutiche, è vietata la sperimentazione clinica su minori, su infermi di mente o su soggetti che versino in condizioni di soggezione o dietro compenso di qualsiasi natura”¹⁰¹.

Il D.l. n.211/2003 *Attuazione della Direttiva 2001/20 CE relativa alla applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni*

⁹⁷ Ivi.

⁹⁸ GALENO di PERGAMO (129d.C.-216 d.C.), citato in A. MATURO, *La sperimentazione sull’uomo: tra etico e metodologia :pagare o no i volontari?* In *Care*, 5, 2004, pp.8-9

⁹⁹ *Dichiarazione di Helsinki*, Principi generali, punto 5, 2000.

¹⁰⁰ Ivi, punto 13.

¹⁰¹ Codice di Deontologia medica, 2014, art.46.

cliniche di medicinali per uso clinico stabilisce “il divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica ad eccezione delle eventuali indennità per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essa consegnati”¹⁰².

Tuttavia il problema della gratuità nella ricerca è divenuto un problema rilevante nell’ambito soprattutto di ricerche e sperimentazioni che possono essere lunghe e gravose, oltre che presentare un alto tasso d’incertezza. Scrive d’Avack: “Le pressanti richieste dei centri di ricerca, il sistema sanitario di alcuni Paesi, improntato a una legislazione spesso del tutto carente, le condizioni sociali di povertà, unite a una limitata cultura sanitaria, si possono tradurre in una forma di indiretta coartazione, inducendo molti individui ad una sottomissione alla sperimentazione che mortifica la loro dignità di persona, compromettendone spesso la vita successiva per una insufficiente valutazione e qualità clinica ante e post-ricerca”¹⁰³. Il rischio, dunque, può essere quello che la sperimentazione non sia una vicenda gratuita, bensì il frutto di una transazione economica. Una possibilità che è in contrasto con il principio che il corpo umano, in questo caso oggetto della ricerca, è posto al di fuori di qualsiasi forma di commercio. Peraltro non è etico ‘vendere’ il proprio corpo per una sperimentazione, anche perché così facendo le persone più povere potrebbero essere tentate di partecipare a molte ricerche mettendo a rischio la propria incolumità.

Tuttavia, il principio della gratuità non sempre trova unanime consenso. Non mancano le c.d. ‘cavie umane’, che prestano il proprio corpo per la sperimentazione dei farmaci per 200 euro al giorno e nel caso di test più lunghi è possibile un

¹⁰² D.lgs. n.211/2003, art.1, comma 5.

¹⁰³ d’AVACK, *Il potere*, cit., pp. 113ss.

guadagno fino ad euro 3000¹⁰⁴. È come inventare un lavoro per i tempi di crisi, una occupazione alternativa che consente nel prestare il proprio corpo alla scienza di trarne un buon profitto.

Il fenomeno ci mette di fronte a un duplice dilemma : etico e sanitario.

Il peso della sperimentazione ricade, come già detto, sulle categorie sociali più deboli, che diventano ‘cavie umane’ per necessità e non per libera scelta. Oltre che ingiusto questo è pericoloso poiché il soggetto si sottopone alla sperimentazione solo per ragioni di necessità e d’altro canto il promotore tende a minimizzare le regole di sicurezza. Si aggiunga, inoltre, la possibilità che la persona arruolata a fronte dei reali effetti collaterali negativi che il farmaco, oggetto di sperimentazione, sta producendo non ne faccia menzione e ciò per paura che la sperimentazione venga interrotta e cessi il compenso. E’ ovvio che in tutti questi casi, sotto il profilo etico, viene meno quello spirito di solidarietà, che ha in sé il carattere della gratuità.

Peraltro non mancano correnti di pensiero che ritengono questa visione del gratuito non equa e che il servizio reso merita una remunerazione monetaria in un sistema economico dove numerosi sono coloro che grazie alla sperimentazione ricavano notevoli profitti. D’altronde, si riscontrano con sempre maggiore frequenza proposte favorevoli ad un mercato legale riferibile alla sperimentazione¹⁰⁵.

“Una soluzione sempre più di frequente adottata e che non contrasta con il principio della gratuità - scrive ancora d’Avack - è quella di prevedere un indennizzo, al fine di ridurre barriere che possono scoraggiare la partecipazione alla ricerca e tenuto conto dei diversi disagi affrontati dal soggetto arruolato nella ricerca”. La mancanza di profitto, ma la presenza di un indennizzo o rimborso nell’ambito della sperimentazione è prevista dalle *Raccomandazioni del Consiglio d’Europa* (1984), *Principio 12*; nel *Regolamento U.E. (2014)* dove si scrive di “una indennità

¹⁰⁴ M. MELOTTI, *Cavie umane per soldi* in www.stpauls.it

¹⁰⁵ d’AVACK, *Il potere*, cit., pp. 113ss.

compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica.” (artt. 31, 32 e 33). Il compenso monetario può coprire i costi diretti, come il rimborso del viaggio o il risarcimento del tempo trascorso. Inoltre il compenso in forma non monetaria può tradursi in un vantaggio per la salute del soggetto, come ad esempio la possibilità di usufruire di servizi sanitari non correlati alla ricerca.

Tuttavia, tale compenso deve rispettare determinati criteri etici per mantenere effettivamente il consenso informato libero da influenze indebite: il compenso non deve essere così ampio da indurre potenziali partecipanti a consentire alla ricerca al solo fine di ottenere un guadagno. «Un risarcimento forfettario che prescindendo dal rischio che corre il paziente e un limite del numero annuale di sperimentazioni a cui può partecipare lo stesso soggetto si sostiene siano due criteri sufficientemente restrittivi per evitare che un risarcimento in denaro diventi un mezzo di sostentamento»¹⁰⁶. Tanto più che non è facile determinare se la remunerazione finanziaria è indebita perché il compenso deve essere correlato agli inconvenienti e al tempo trascorso e non al livello di rischio intrapreso o al solo fatto di essere coinvolto nella ricerca. Anche in questo caso il rischio è che si tratti di un pagamento ‘mascherato’¹⁰⁷.

Nelle *International Ethical Guidelines* del CIOMS (2016)¹⁰⁸ si prevede che sia una commissione etica per la ricerca a dovere approvare il rimborso e il compenso per la partecipazione.

Tuttavia, nulla appare risolutivo quando si parla di gratuità della ricerca. Se si pensa che la sperimentazione è un utile per la scienza e che la scienza è un bene

¹⁰⁶ Ivi, p.114.

¹⁰⁷ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sulla compravendita degli ovociti*, 2007.

¹⁰⁸ Cfr.. CIOMS, *International Ethical Guidelines for health-related Research Involving Humans*, 2016, 13.

comune al servizio dell'umanità, la partecipazione può essere richiesta come gratuita, ma anche come retribuita. E può valere la critica di d'Avack quando osserva: "Resta tuttavia che , e non senza qualche stupore, siamo costretti a constatare che la grande maggioranza dei testi pertinenti passano quasi sotto silenzio questo particolare problema. Un vuoto ambiguo se si considera che in diversi Paesi gli istituti di ricerca versano ai volontari somme considerevoli, creando dei veri e propri professionisti della sperimentazione"¹⁰⁹.

¹⁰⁹ d'AVACK, *Il potere*, cit., pp. 114.

CAPITOLO III

LA SPERIMENTAZIONE SULLE CATEGORIE DI PERSONE VULNERABILI

1. Premessa

Come già detto, la sperimentazione presenta anche una utilità collettiva. Tuttavia, anche se la fiducia accordata attualmente alla scienza ci porta ad aver fiducia nei risultati, questa utilità sociale non può essere considerata come un effetto puro e semplice della progressione delle conoscenze scientifiche. E i testi sottolineano che l'utilità collettiva non può essere ricercata altro che tenendo conto del 'principio di giustizia', cioè di una ripartizione equa tra i vantaggi e gli inconvenienti delle sperimentazioni.

Questo principio di giustizia porta in specie l'attenzione sulla selezione delle persone che partecipano alle ricerche, soprattutto di quelle che in ragione della loro vulnerabilità possono essere escluse dalla ricerca stessa (es. persone incapaci di consentire, minori, persone handicappate mentali, detenuti, persone avanti negli anni, donne, ecc.) e quelle che sono generalmente escluse eventualmente a loro svantaggio. Il principio di giustizia conduce ugualmente alla preoccupazione di offrire e garantire un accesso equo ai bisogni di cura, di qualità di queste categorie.

2. I minori

2.1 *Vulnerabilità*

La vulnerabilità dei minori, dovuta a uno sviluppo fisico e psicologico incompleto, è una questione preliminare in ogni discussione etica sui *trials* clinici pediatrici. I documenti istituzionali evidenziano soprattutto il rischio di danno in

quanto i bambini non sono in grado di proteggersi. Oltre al rischio di danni alla salute, esiste un rischio di ‘violazione dei diritti’; una corretta acquisizione del consenso informato rappresenta, quindi, un problema legale ed etico. Nella ricerca e negli studi clinici pediatrici l’autonomia individuale del soggetto da coinvolgere non è piena e un gruppo di persone vulnerabili (i minori e le loro famiglie) deve prendere decisioni in un contesto di incertezza¹¹⁰. Quindi i minori necessitano di un adeguato sostegno da parte degli adulti, soprattutto dai genitori, ma anche dai ricercatori e dalla società. Di conseguenza, sono necessarie protezioni specifiche.

Il CIOMS¹¹¹ afferma che, prima di avviare uno studio clinico pediatrico, i ricercatori e i comitati etici dovrebbero assicurarsi che:

- un genitore o un rappresentante legale del bambino o dell'adolescente abbia dato l'autorizzazione;
- l'assenso del bambino o dell'adolescente è stato ottenuto tenuto conto della maturità del bambino o dell'adolescente, dopo aver fornito adeguate informazioni.

Tutti i documenti istituzionali assumono la vulnerabilità come un problema importante. La vulnerabilità richiede protezione, ma la protezione può limitare il diritto di partecipare al processo decisionale e di condividere i benefici derivanti dal coinvolgimento negli studi clinici. C'è una tensione tra la necessità di evitare danni e il diritto ad essere informati, essere ascoltati o di operare delle scelte.

Il Nuffield Council on Bioethics (2015) mette in discussione la connessione tra vulnerabilità e infanzia e ciò per evitare una eccessiva protezione e l'esclusione dei minori dalle opportunità di condividere le conoscenze derivanti dalla ricerca clinica. Chiede inoltre ai ricercatori di lavorare in partenariato con i bambini e i genitori, per

¹¹⁰ COMMITTEE ON BIOETHICS OF THE COUNCIL OF EUROPE (DH-BIO), *The Rights of Children in Biomedicine*, 2017, 6.

¹¹¹ CIOMS, *Commentary On Guideline for Health-related Research Involving Humans*, 2016, 17.

non escludere i bambini “dalla” ricerca¹¹². Ciò implica che i minori devono essere sostenuti a partecipare e prendere decisioni e la loro autonomia deve essere rispettata tanto quanto la loro integrità, dando importanza alle loro opinioni, ascoltandole e consentendo loro di contribuire al processo decisionale.

L’art. 32 del Regolamento 536/2014 in merito alle sperimentazioni cliniche su minore precisa :

1.“La conduzione di una sperimentazione clinica su minori è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all’art.28, tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

a) è stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale del minore designato;

b) i minori hanno ricevuto dagli sperimentatori o dai membri del gruppo di sperimentazione qualificati o esperti nel trattare con minori le necessarie informazioni di cui all’art.29 paragrafo 2, in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale;

c) il desiderio esplicito di un minore, in grado di formarsi un’opinione propria e di valutare le informazioni di cui all’art.29, paragrafo 2, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento dalla medesima è rispettato dallo sperimentatore;

d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al minore o al suo rappresentante legalmente designato, ad eccezione di una indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica;

e) la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare trattamenti per una condizione clinica che colpisce solo i minori, oppure la sperimentazione clinica è essenziale in

¹¹² NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Children and clinical research: ethical issues*, 2015, 4.59.

relazione ai minori per convalidare dati ottenuti da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca;

f) la sperimentazione clinica è direttamente associata ad una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da potere essere effettuata solo su minori;

g)vi devono essere motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:

i) al minore interessato un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; o
ii) determinati benefici alla popolazione rappresentata dal minore interessato e che tale sperimentazione clinica comporti solo un rischio e un onere minimi per tale minore rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

2. Il minore partecipa alla procedura di acquisizione del consenso informato in una forma adeguata alla sua età e maturità intellettuale.

3. Qualora il minore raggiunga la maggiore età ai sensi del diritto nazionale dello Stato membro interessato nel corso di una sperimentazione clinica, affinché il soggetto possa continuare a parteciparvi è obbligatoria l'acquisizione dello specifico consenso informato¹¹³”.

2.2. Ragioni e difficoltà della ricerca

La ricerca sperimentale sui minori è prevalentemente a fini clinici. Sappiamo ora che ogni farmaco prima di essere somministrato ad un paziente deve essere assoggettato ad una serie di studi preclinici e clinici adeguati a verificarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità. Tuttavia questi studi sono quasi sempre condotti su pazienti adulti e raramente su pazienti in età pediatrica.

¹¹³ Regolamento 536/2014, art.32.

Nell'Unione Europea si calcola che, nonostante più del 2% della popolazione sia costituita da persone di età compresa tra 0 e 16 anni, in media oltre il 50% dei farmaci impiegati in pediatria non sia stato oggetto di una specifica sperimentazione. Per questo motivo la maggior parte di prescrizione dei farmaci per curare pazienti di giovane età (da neonati a ragazzi di 16 anni) è *off-label*: il foglietto illustrativo del farmaco non contiene informazioni specifiche né da notizia dei possibili effetti collaterali provenienti da un uso pediatrico¹¹⁴. I bambini vengono di conseguenza trattati come se fossero 'piccoli adulti', sottovalutando l'esistenza delle particolari caratteristiche di assorbimento, metabolismo ed escrezione dei farmaci, e più di ogni altra cosa, non tenendo conto del fatto che si tratta di organismi in crescita. Ciò li espone a rischi di azioni avverse e/o di inefficacia della teoria somministrata¹¹⁵.

Già nel 2006 l'Istituto Superiore di Sanità concludeva il suo rapporto sulla sicurezza dei farmaci nei bambini affermando che “tutte le volte che un farmaco viene prescritto in condizioni nelle quali l'efficacia non è nota o è assente, si sottopone il paziente a un rischio, seppure limitato, a fronte di un beneficio incerto o addirittura nullo”¹¹⁶.

Assicurare ai bambini lo stesso standard dei farmaci della popolazione adulta è un fine da rincorrere, ma i problemi sono molti e alcuni di questi non di facile soluzione. È necessario allora domandarsi quali siano le ragioni principali della mancanza di un numero adeguato di sperimentazioni cliniche in pediatria. Da un lato e in primo luogo le difficoltà operative che si inseriscono nella conduzione di questi studi, in particolare, il disegno del trial clinico, le procedure di consenso, gli ostacoli di natura etica come pure la non facile reperibilità dei centri di ricerca pediatrica con

¹¹⁴ Cfr. la campagna di comunicazione AIFA, *Farmaci e pediatria*, 2014.

¹¹⁵ M. BONATI, *I farmaci per bambini*, in www.agenziafarmaco.gov.it; cfr. F. SALVO, A.P. CAPUTI, *Sicurezza dei farmaci nei bambini, quello che i trial clinici non possono fare*, in *Quaderni Acp*, 14 (6), 2007, pp. 266-8.

¹¹⁶ SALVO, CAPUTI, *Sicurezza*, cit., p. 267.

formazione ed esperienza adeguata. Dall'altro, la mancanza di incentivi, soprattutto la resa economica per le industrie farmaceutiche non in grado di compensare tutte le difficoltà menzionate in precedenza, cui vanno ad aggiungersi i costi elevati delle sperimentazioni in pediatria.

Si consideri inoltre che, a causa della diversità biologica dei bambini dovuta alle diverse fasce di età, gli studi clinici sono limitati ad un numero ridotto di casi. Il bambino, come già detto, risponde in modo diverso ai medicinali rispetto all'adulto e in particolare in maniera differente a secondo della fase di sviluppo e maturazione in cui si trova¹¹⁷. Nel soggetto sotto i sedici anni cambiano di continuo le caratteristiche farmacocinetiche, farmacometaboliche e farmacodinamiche che, a loro volta, influiscono in modo diretto sui parametri farmacotossicologici fondamentali come dose limitante la tossicità (DLT) e la massima dose tollerata (MTD).

Pertanto dalle considerazioni di cui sopra risultano problemi specifici: la maggior parte degli studi clinici sui minori deve necessariamente coinvolgere varie cliniche, cioè tradursi in 'studi multicentrici', fatto che comporta costi elevati, un lavoro maggiore, una lunga durata rispetto agli studi sugli arruolati adulti.

Spesso le imprese farmaceutiche stabiliscono se e per quali situazioni avviare corrispondenti studi. E le case farmaceutiche sanno di doversi attendere di norma un fatturato incomparabilmente inferiore a causa della minore diffusione delle malattie dei bambini rispetto agli adulti. "Di conseguenza – scrive il Comitato etico svizzero - le ditte farmaceutiche spesso non riescono a bilanciare i costi di sviluppo dei medicinali per bambini dopo la loro omologazione o a conseguire un guadagno con un determinato medicamento. Da ciò deriva che le imprese farmaceutiche hanno un basso interesse a effettuare studi su lattanti e bambini in tenera età. Infine va osservato che la situazione attuale è all'origine anche del fatto che in molti casi il

¹¹⁷ Cfr. M.G. FELISI, A. CECI, *Novità in tema di sperimentazione clinica in pediatria*, www.farmacovigilanza.org.

medico non sa più quale sia la scelta giusta da fare: somministrare un medicamento testato sui bambini e di conseguenza sicuro, ma all'occorrenza meno efficace di una terapia che non viene studiata in modo corrispondente e che potrebbe servire a tutelare gli interessi del bambino meglio.”¹¹⁸ In entrambi i casi alla fin fine risulta il paradosso che la mancanza di conoscenze fa sì che i bambini sono di fatto trattati come soggetti di ricerca, senza tuttavia essere posti nel quadro controllato di un vero e proprio progetto di ricerca con le relative garanzie di procedura e di informazione.

Quali potrebbero essere i rimedi a queste difficoltà?¹¹⁹

Molto può essere certamente fatto dalle autorità regolatorie. Alcune correzioni normative e incentivi alle industrie farmaceutiche compiuti dalla FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) hanno convinto le industrie a riconsiderare l'efficacia e la sicurezza di alcuni nuovi e vecchi farmaci nei bambini. Il risultato è che sono stati corretti molteplici foglietti illustrativi. In Europa nel 1999 è stato istituito un network per studiare i farmaci per i bambini. Nel 2004 la Commissione europea ha deciso di incentivare le industrie a fare ricerche sui bambini, di incrementare le indagini sulle patologie da trattare¹²⁰.

Possiamo anche osservare che in questi ultimi anni il pediatra è chiamato a dare il suo contributo alla sperimentazione clinica in prima persona. Gli viene data la possibilità di partecipare attivamente alla sperimentazione, operando sia sul territorio sia negli ospedali e inoltre di contribuire, anche, all'inserimento della pediatria a tutti i livelli territoriali in cui si assumono decisioni che hanno a che fare con la gestione del farmaco.

¹¹⁸ Cfr. COMMISSIONE NAZIONALE D'ETICA PER LA MEDICINA NEK-CNE, *La ricerca sui bambini*, n.16, Berna 2009.

¹¹⁹ F. SALVO, A. CAPUTI, *Sicurezza*, cit., pp. 266.

¹²⁰ Ivi.

2.3. Consenso informato del minore: età diverse, diverse questioni

Abbiamo avuto modo di rilevare come nel nostro Paese sia fondamentale il principio che la sperimentazione non possa essere eseguita senza il consenso del paziente. Pertanto il problema del consenso è un momento di particolare criticità quando si porta avanti una sperimentazione sul minore dato che si tratta di mettere in discussione il diritto di incapaci di agire (soggetti privi temporaneamente o stabilmente di coscienza e soggetti minori) e quindi incapaci di consentire. Normalmente si tende a superare questa carenza, facendo ricorso all'istituto della rappresentanza legale, che consentirebbe a chi la esercita, in genere i genitori, di dare il consenso in nome e per conto dell'incapace. Pertanto per ottenere l'autorizzazione alla ricerca in linea con il *best interest* del minore sarà senz'altro necessario coinvolgere la famiglia e conquistarne la *compliance*. Il ruolo dei genitori diventa allora molto importante, sia dal punto di vista giuridico che etico. I genitori, nei confronti del bambino non esercitano, tuttavia, un potere-diritto, ma al contrario un potere-dovere che deve assicurare al minore tutte le garanzie perché possa ottenere dalla ricerca il massimo di 'beneficienza'.

La *Convenzione Internazionale sui Diritti del Fanciullo* (New York, 1989), recepita dal governo italiano nel 1991, ha sancito che il fanciullo, definito come "qualunque soggetto dalla nascita al 18° anno di vita", non è solo un essere debole da proteggere, ma un individuo portatore di diritti, anche se inespressi.

Secondo quanto stabilito dalla Convenzione il bambino è titolare di diritti fondamentali tra cui quello dell'autonomia decisionale in tutte le situazioni, giuridiche, mediche e sociali che lo interessano. Il problema si presenta allora nell'individuare la fase di crescita in cui il bambino acquisisce una consapevolezza sufficiente. E' noto che non esiste un momento particolare per poter definire la maturità che per ogni bambino è influenzata da diverse variabili genetiche e ambientali.

Al crescere dell'età, la maturità e la capacità di comprensione diventano più rilevanti, oltre al fatto che cresce l'importanza dell'autonomia individuale.

Essere minorenni è uno status giuridico e l'età per diventare adulti è convenzionalmente fissata dalla legge. Essere bambini o giovani è una condizione personale e ci sono grandi differenze tra i bambini e i giovani.

Lo sviluppo continuo del minore è in realtà un problema etico nell'ambito della ricerca, dato che il minore acquisisce sempre più la capacità di dare un consenso informato. Per questa ragione vi è un dovere etico di chiedere il suo consenso in aggiunta a quello dato dal rappresentante legale.

Negli studi a lungo termine i ricercatori dovrebbero controllare periodicamente la maturità e la capacità del minore di acconsentire e chiedere il loro consenso o il consenso informato se ritenuto opportuno o quando il soggetto raggiunge l'età legale per il consenso¹²¹.

Nel documento su *Informazione e consenso all'atto medico* (1992) il Comitato Nazionale per la bioetica dedica una apposita sezione al "Consenso informato in pediatria" e sottolinea che "è diverso il modo di pensare il consenso informato in pediatria, per le indubbie impronte che riceve dalla conoscenza e dalla percezione della realtà dei bambini e degli adolescenti, del loro sviluppo nell'ambiente, del loro modo di appartenere al mondo, del modo in cui sono i genitori ad appartenerli, e dal cogliere le loro comunicazioni verbali ed analogiche, attese, richieste e proposte..."¹²².

Alcuni documenti di comitati europei propongono una classificazione dei soggetti da arruolare nella ricerca in base all'età. Ma si tratta di età pur sempre

¹²¹ Cfr. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Le biobanche pediatriche*, 2014, p. 11.

¹²² COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Informazione e consenso all'atto medico*, 1992, p.49. Cfr. anche il documento *Bioetica con l'infanzia*, 1994.

convenzionali e, comunque, i ricercatori devono tuttavia valutare che gli adolescenti abbiano capito le informazioni fornite¹²³.

Nel diritto minorile e della famiglia appare da un lato il progressivo contenimento dei poteri decisionali degli adulti nei confronti dei minori e dall'altro il corrispondente sviluppo del riconoscimento delle competenze del minore ad assumere o condividere le decisioni che lo interessano. Le conseguenze che tali vicende hanno nel campo della ricerca e in quello sanitario sono notevoli e producono effetti complessi. E l'intervento dei genitori non deve essere ridotto al solo diritto di decidere o al dovere di protezione, ma deve estendersi anche all'assistenza e al sostegno dei bambini nello sviluppo dell'autonomia e della loro capacità decisionale.

Per quanto riguarda la ricerca, il NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS (2015), dal momento che gli studi clinici non sono soltanto incentrati sull'interesse del partecipante, afferma che il consenso dei genitori alla ricerca “dovrebbe basarsi sulla loro fiducia che la partecipazione alla ricerca proposta sia compatibile con gli interessi immediati e di lungo termine dei loro figli”¹²⁴. Si tratta di una proposta per evitare che il ‘miglior interesse’ del minore, fondamentale nella pratica clinica, sovrasti altri valori etici e diventi l'unica questione da prendere in considerazione nella decisione sulla partecipazione alla sperimentazione.

¹²³ Senza fissare soglie di età rigida, il NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Children and clinical research: ethical issues*, 2015, 4.5, distingue tre diverse situazioni nel tematizzare l'ampio concetto di "infanzia":

- Caso uno: bambini che al momento non sono in grado di contribuire, perché troppo piccoli o perché sono in stato di incoscienza.
- Caso due: bambini che sono in grado di formarsi opinioni e desideri espliciti, ma che non sono ancora capaci di prendere decisioni indipendenti sul coinvolgimento nella ricerca.
- Caso tre: bambini e adolescenti che potenzialmente hanno la capacità intellettuale e la maturità di prendere decisioni sulla partecipazione alla ricerca, ma che sono ancora considerati minori nel loro ordinamento giuridico.

Tutti i bambini saranno inclusi nel caso uno all'inizio della vita. Quando un minore può essere incluso nel caso tre, il suo assenso ha un valore particolare, analogo ad un consenso informato effettivo: (NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Children*, cit., Recommendation 13).

¹²⁴ NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Children*, cit., 4.33.

Tuttavia, i genitori devono essere supportati nel processo decisionale, ancor più se la decisione deve essere presa in situazioni difficili e le ricerche implicano oneri o rischi. Nei casi di malattia cronica i 'grandi minori' possono avere più esperienza e capacità di comprendere i rischi, gli oneri e i benefici di una sperimentazione clinica rispetto ai genitori. Resta, comunque, la regola che se il minore è in grado di intendere e di volere la sua decisione debba sempre essere rispettata.

Se lo studio è una ricerca di emergenza, i ricercatori possono chiedere l'autorizzazione a procedere al comitato etico, con l'obbligo di informare e coinvolgere i genitori il più presto possibile. Il ruolo dei comitati etici è comunque sempre importante per migliorare la partecipazione dei bambini alle sperimentazioni cliniche: l'azione di questi organismi potrebbe essere non solo protettiva, ma anche facilitativa.

Il principale scopo dell'assenso e del consenso informato è dunque quello non di ottenere una firma ma di coinvolgere i bambini e le famiglie. I ricercatori dovrebbero concentrarsi maggiormente sul processo di partecipazione del soggetto piuttosto che sulla responsabilità legale di fornire informazioni chiare o registrare il consenso attraverso i moduli. Ciò non significa che non ci sia bisogno di impegnarsi a formulare moduli di consenso comprensibili, ma questo impegno deve essere rivolto anche a tutto il processo di comunicazione.

Per quanto riguarda il rifiuto di partecipare, il NUFFIELD COUNCIL afferma in maniera decisa che non è un atto eticamente neutro rifiutare una proposta di ricerca che potrebbe potenzialmente portare a risultati migliori per l'assistenza sanitaria dei bambini e dei giovani¹²⁵. Tuttavia, i genitori e i bambini devono essere informati che il rifiuto o il ritiro del consenso non provocherà alcun pregiudizio o discriminazione nei loro confronti.

¹²⁵ Ivi, 5.34

E l'obiezione del minore ha più valore rispetto all'autorizzazione dei genitori quando la ricerca non ha alcun vantaggio diretto per i soggetti coinvolti. Il silenzio o l'assenza di obiezione non possono essere considerati come assenso. Le sperimentazioni cliniche devono dunque essere eseguite 'con' minori e non 'su' minori. Il processo decisionale condiviso è un approccio che sottolinea l'importanza di un'alleanza tra ricercatori, famiglie e bambini, e va evitata l'idea di un consenso informato pensato come mera autorizzazione dei genitori che annulla o riduce l'importanza del coinvolgimento del minore e le responsabilità professionali. L'autorizzazione dei genitori non dovrebbe essere considerata conclusiva come un consenso informato dato alla partecipazione di un adulto a studi clinici e l'assenso non è un evento indipendente. Di qui l'importanza etica del processo decisionale condiviso, volto ad adottare una prospettiva globale sulle famiglie e sulla loro autonomia. E in questo processo di condivisione il ruolo del ricercatore è fondamentale per facilitarlo, ancor più quando si verificano conflitti tra i familiari circa il coinvolgimento dei bambini nella ricerca. Ecco perché sarebbe importante per i ricercatori avere capacità di comunicazione e conoscenze sulla psicologia dei bambini e sul counseling familiare. I professionisti che interagiscono con i bambini e le famiglie devono avere competenze tecniche e non tecniche per comunicare in modo adeguato. È importante anche un atteggiamento etico adeguato.

Sempre il NUFFIELD COUNCIL identifica un breve elenco di virtù professionali, volte a promuovere la ricerca con i bambini secondo standard etici. Queste virtù sono:

- Affidabilità: “i bambini e i genitori avvertiranno l'opportunità di partecipare alla ricerca se possono fidarsi sia dei ricercatori con cui interagiscono, sia del modo in cui la ricerca è organizzata”.
- Apertura: “I ricercatori devono condividere informazioni chiaramente e onestamente con i minori e con i genitori quando li invitano a partecipare alla ricerca, durante la

ricerca stessa e successivamente. Devono inoltre essere disposti a collaborare e imparare da altri settori della comunità scientifica internazionale”.

•Coraggio: “Alcune ricerche sono difficili da fare, e può sembrare più facile semplicemente non farle. Ma se la ricerca non viene effettuata, i bambini non avranno la migliore assistenza sanitaria possibile e potranno anche essere somministrati trattamenti nocivi, perché nessuno ha fatto una ricerca per poterlo sapere. Il corretto coinvolgimento dei bambini e dei giovani nel processo di ricerca, che comporta almeno un certo grado di trasferimento di potere tra adulti e bambini, comporta anche coraggio”¹²⁶.

Se è impossibile risolvere il disaccordo tra i membri della famiglia, è difficile scegliere chi ascoltare. In questi casi, non è chiaro se l'obiezione del bambino sia vincolante. Quando il processo decisionale condiviso è un valore importante, il disaccordo diventa una barriera all'acquisizione del consenso informato difficile da superare¹²⁷. In questo caso il Nuffield Council prende le distanze da un concetto formale di consenso informato, inteso come requisito legale, in favore di un approccio etico al processo, ritenuto uno strumento per facilitare l'accordo tra le diverse persone per condividere obiettivi e benefici.

Anche il CIOMS, nel trattare della "obiezione deliberata" dei bambini, evidenzia l'importanza dei desideri dei bambini nel processo decisionale, ma chiede nel considerare i benefici attesi che i genitori, quando i figli sono molto giovani, prospettino loro il significato della ricerca ¹²⁸.

Nell'ambito del consenso va tenuto conto che le famiglie possono provenire da diversi ambiti culturali e parlare altre lingue e questo implica come prima problema che le informative debbono essere date in modo comprensibile.

¹²⁶ Ivi, 5.8.

¹²⁷ Ivi, 6.24 e 6.25.

¹²⁸ Cfr. CIOMS, *Commentary On Guideline for Health-related Research Involving Humans*, 2016, 17.

L'U.S. Food and Drug Administration raccomanda di fornire informazioni in linguaggio comprensibile ai genitori e di non utilizzare il figlio come traduttore (per la comunicazione tra ricercatori e genitori) anche se conosce la lingua¹²⁹. Dovrebbero essere messi a disposizione interpreti qualificati, consapevoli anche dei fattori culturali. Le schede informative e i moduli di consenso dovrebbero essere adattati e tradotti. Gli sponsor della ricerca dovrebbero assumersi i costi correlati.

È anche importante fornire il sostegno di un mediatore culturale a famiglie provenienti da diversi ambiti culturali, durante il processo di ottenimento del consenso informato. Le differenze sociali e culturali possono influenzare la comprensione e l'interesse delle famiglie nel decidere circa il coinvolgimento dei bambini nella ricerca. La mediazione culturale può dunque essere utile per aiutare le persone a decidere rispetto ai loro valori e alle loro preferenze, perché la percezione del rischio e del beneficio può variare notevolmente a seconda delle diverse comunità. Anche la loro percezione dei diritti può cambiare in relazione a questo. Inoltre, è molto importante capire come la nozione di "infanzia" sia percepita nelle diverse culture, in quanto questo può influire sulla protezione dei bambini e sul livello di autonomia riconosciuto loro in alcune comunità¹³⁰.

Ma tutto questo potrebbe anche non bastare per arruolare un minore. La ricerca deve essere giudicata almeno in gran parte vantaggiosa per il bambino. Il ricercatore si trova in pratica ad esercitare una sorta di *child advocacy* d'ufficio con tutto l'impegno che questo comporta. E' nei confronti del bambino che vanno garantiti i principi di autonomia, beneficenza, non maleficenza e giustizia.

¹²⁹ U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Research involving children*, 2016B, 37.

¹³⁰ Cfr. EMA, *Ethical consideration for clinical trials on medicinal products conducted with pediatric population*, 2008, 10.

2.4. Ricerca con benefici (diretti e indiretti) o senza benefici

Il minore nell'ambito della sperimentazione, oltre ad essere garantito da eventuali rischi, come diremo in seguito, deve ottenere in genere da questa un qualche beneficio. Questi vantaggi possono essere distinti tra benefici diretti e indiretti: il beneficio diretto è la conseguenza di un trattamento mirato alla condizione del paziente in termini di recupero della salute; il beneficio indiretto consente di ottenere risultati generali per la medicina sulla condizione di un determinato gruppo di persone a cui appartiene il paziente o informazioni generali utili alla società.

Il beneficio diretto nella pratica clinica è fondamentale per giustificare gli interventi terapeutici. Invece il progetto di ricerca scientifica può non avere alcun beneficio diretto per il soggetto coinvolto, ma ciò non significa che non abbia alcun vantaggio, dato che le conoscenze generali prodotte attraverso la ricerca possono essere applicate con efficacia al gruppo di pazienti a cui appartiene la persona interessata e questo è importante quando si parla di ricerca che coinvolge i minori, in quanto i benefici possono essere correlati a gruppi di persone in una determinata fascia di età e non soltanto a gruppi di persone affette dalla stessa malattia.

“Tuttavia, abbiamo correnti di pensiero e linee guida che ritengono che la ricerca ‘senza beneficio diretto’ su persone incapaci è eticamente discutibile: in quanto essi non sono in grado di decidere personalmente in merito alla partecipazione allo studio”¹³¹. Se i bambini non possono ricavare beneficio individuale dalla ricerca, la sperimentazione può essere vista come una loro strumentalizzazione a favore di terze persone e una violazione della loro dignità umana.

Non mancano contro argomentazioni. Principale obiezione è che l'esclusione assoluta delle persone non in grado di offrire il proprio consenso ostacolerebbe il progresso della medicina pediatrica, e dalla ricerca verrebbero esclusi anche quei

¹³¹COMITATO NAZIONALE D'ETICA PER LA MEDICINA NEK-CNE, *La ricerca sui bambini*, n.16, Berna 2009, 3.1.5. p.12.

bambini gravemente malati che non potrebbero godere neanche della speranza di partecipazione a un programma sperimentale che possa tradursi nell'ottenimento di una cura. In ciò vi è una discriminazione di quelle persone che non sono capaci di fornire la propria volontà e di autodeterminarsi. Ecco che il principio di solidarietà legittima la ricerca senza alcun beneficio personale per il minore. Ossia è ritenuto eticamente accettabile che i genitori consentano che i loro bambini partecipino, e questo dovrebbe essere consentito in forza dell'obbligo di essere solidali verso la società.

Il Comitato nazionale d'etica per la medicina NEK-CNE ha osservato che “subordinare il bambino ad un interesse di solidarietà sociale è in contraddizione con il diritto della personalità, secondo cui ognuno può decidere solo autonomamente se agire o meno in maniera altruistica o egoistica; questo diritto della personalità varrebbe anche per i minori e tale solidarietà non può comportare per il minore l'obbligo di svolgere azioni altruistiche. Inoltre il principio di solidarietà è rivolto verso l'utilità collettiva. Ma se il concetto di collettività è riferito solo al gruppo di persone che si trovano nella medesima situazione, dal punto di vista anagrafico e della malattia, del minore, questi dovrebbe essere solidale solo con il proprio gruppo. In questo modo però non si potrebbero giustificare quelle sperimentazioni vantaggiose ad esempio per esaminare malattie degli adulti, le quali possono essere considerate, comunque, nell'interesse del bambino, dato che anch'egli un giorno sarà adulto. È indubbio che si possa configurare un interesse oggettivo al progresso della medicina pediatrica, così come di ogni altro campo medico”¹³².

Certo un pregiudizio per il bene del bambino o una violazione dei diritti della sua personalità e della sua dignità non deve essere legittimata con argomentazioni solo utilitaristiche anche in considerazione che se da una parte l'eventuale beneficio è

¹³² lvi, 3.1.5.

goduto dalla collettività, in caso di fallimento, l'eventuale rischio biologico è pagato esclusivamente dal minore.

Quando comunque il beneficio è riferito alla società nel suo complesso, la valutazione etica deve essere più rigida ed è imprescindibile valutare il livello di rischio.

Il CIOMS¹³³ in caso di ricerca senza benefici diretti per i minori coinvolti stabilisce che i rischi devono essere ridotti al minimo e che gli interventi e le procedure dovrebbero essere studiati in primo luogo negli adulti anche quando queste ricerche riguardano condizioni riferibili sia agli adulti che ai minori, a meno che i dati necessari non possano essere ottenuti senza la partecipazione di questi ultimi.

2.5. La ponderazione dei rischi

A questo punto ci si chiede se la solidarietà, l'utilità collettiva o l'interesse oggettivo sono o no sufficienti ad autorizzare la sperimentazione senza beneficio diretto per il minore. L'elemento decisivo può allora essere individuato nella valutazione del rischio del protocollo, caso per caso, che dovrà essere minimo, così da stabilire l'eventuale ammissibilità ad uno studio del minore. Ne consegue che la considerazione e quantificazione del rischio diviene fondamentale, ancor più del consenso, dato che questo è possibile solo in forma sostitutiva attraverso i genitori o il rappresentante legale. Tuttavia, muovere dal rischio per legittimare la ricerca può celare il pericolo di valutazioni errate, in quanto a seconda delle circostanze il bambino vive benefici o rischi diversamente da come hanno supposto le valutazioni del promotore e dei genitori. "Secondo il principio della proporzionalità rischio/beneficio, è etico assumere un rischio tanto più grande quanto più è grave un

¹³³ CIOMS, *Commentary*, cit., 17.

bambino, se partecipando a uno studio è possibile salvargli la vita oppure migliorare notevolmente la sua qualità di vita”¹³⁴.

Se dunque il rischio è minimo, rispetto ad una normale ricerca sperimentale, i minori possono essere coinvolti tenendo conto dei benefici che possono ottenere.

E’ tuttavia discusso che cosa in pratica possa essere considerato un rischio ‘minimo’, vale a dire un pregiudizio non grave e a breve termine dello stato del minore.

Sono molte le teorie portate avanti per determinare i rischi. Generalmente possono essere considerati:

=la probabilità di recare un danno al soggetto;

=il grado di gravità del danno;

=l’accettabilità del danno.

E’ ovvio che queste circostanze concettuali non sono, tuttavia, sufficienti per definire in modo esaustivo che cosa siano i rischi e gli inconvenienti minimi e non risolvono il problema di fondo di come possa essere definito un ‘valore soglia’ o un ambito di minimalità, bensì lo complicano ulteriormente.

Peraltro oltre al rischio, è necessario considerare l’onere della partecipazione alla ricerca per i minori. Questo può riguardare ansie, dolori o interferenze nella vita quotidiana dei bambini, come la separazione dai genitori, frequenti procedure invasive o effetti collaterali gravosi. I genitori sono solitamente più concentrati sui rischi per la vita e la salute dei loro figli, ma gli oneri della partecipazione possono avere effetti nocivi che devono essere presi in considerazione (DH-BIO 2017, 19). Il dolore in generale è un fattore importante da considerare, anche se difficile da prevedere o valutare. La minimizzazione degli oneri deve essere perseguita dai ricercatori e tenuta in considerazione dai comitati etici per la sperimentazione. Se da un lato non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto minore o al suo rappresentante legalmente designato, sono ritenuti legittimi, a titolo di eccezione,

¹³⁴ COMITATO NAZIONALE D’ETICA PER LA MEDICINA NEK-CNE, *La ricerca*, cit., 4.7 e 4.9.

una indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica.

Siamo, comunque in un campo dove la supervisione del comitato etico indipendente nel campo della ricerca sui minori, come in genere nei confronti della ricerca su soggetti privi della capacità di intendere e di volere, è fondamentale, perché accanto ai genitori o al rappresentate legale, questo svolge una ulteriore tutela degli interessi e del bene del bambino. Tanto più che non è possibile appellarsi a standard fissi per misurare i pericoli. La situazione portata all'attenzione dei comitati è casistica e non può prescindere dal contesto dello studio e dalla peculiarità dei propri probandi. In conclusione non sembra possibile definire in generale quali siano i rischi minimi e quindi tollerabili a favore di interessi scientifici e sociali.

Nell'ambito di queste ricerche si discute anche sulla legittimità dell' uso del placebo. In genere si ritiene che debba essere limitato negli studi clinici pediatrici, in quanto i benefici e i rischi di questa procedura non sono facilmente intuibili per i bambini. Il placebo non deve essere usato se sono disponibili trattamenti efficaci (EMA 2008, 15). Utilizzando il placebo, i ricercatori devono adottare misure per ridurre al minimo l'esposizione a danni del minore¹³⁵.

3. Gli incapaci

3.1. Premessa

Cosa intendiamo indicare attraverso il termine 'incapace'? E come è regolato il suo status nel campo della sperimentazione dalla legislazione?

In linea di massima è evidente come da un punto di vista soggettivo il consenso per essere valido ed efficace debba essere prestato da persona che ne abbia la capacità. Questa si differenzia in 'capacità giuridica', che si acquista al momento

¹³⁵ V. *retro*, cap. II, 4.1.

della nascita e in ‘capacità di agire’ che si acquista con la maggiore età, fissata al compimento del 18° anno di vita. Mentre la prima esprime il principio che ogni persona è per la sua stessa esistenza soggetto di diritto, la seconda evidenzia che il soggetto può porre in essere, direttamente e senza l’ausilio di un rappresentante legale, comportamenti che hanno giuridica rilevanza. Infatti la capacità giuridica non può mai essere condizionata, mentre la capacità di agire può subire limitazioni e quindi essere parzialmente ridotta o del tutto esclusa, temporaneamente o permanentemente. In conclusione perché gli atti giuridicamente rilevanti siano validi ed efficaci è necessario che siano posti in essere da un soggetto che abbia la capacità di intendere e di volere.

Dal contesto normativo in precedenza descritto è emersa la grande importanza che assume nella sperimentazione sull’uomo l’elemento del suo consenso informato, in particolare per quei soggetti che per un problema patologico non sono in grado di manifestare un consenso consapevole e libero.

3.2. La sperimentazione sul maggiorenne incapace e lo stato di emergenza.

Per la delicatezza della materia sono molteplici i documenti nazionali e internazionali che prendono in considerazione la sperimentazione sull’incapace e ne terremo conto nel corso dell’esposizione del problema¹³⁶.

Inizialmente la categorica necessità del consenso informato personale aveva portato a sancire l’esclusione degli incapaci dalle sperimentazioni cliniche. È solo con la *Dichiarazione di Helsinki* (prima versione nel 1964; ultima versione 2013) che si introducono una serie di garanzie oggettive per le ricerche che coinvolgono persone

¹³⁶ Cfr. sull’argomento C. BUCELLI, M. PATERNOSTER, *La sperimentazione in urgenza con i soggetti adulti non competenti privi di rappresentanza legale: nuove regole e vecchi problemi*, in *Rivista Italiana Medicina Legale*, 1/2015, pp. 157ss.; G. AZZONI, *La disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche su adulti incapaci di prestare il loro consenso informato*, *Anestesia Forum*, 2009, 2:97; d’AVACK, *Il potere*, cit., pp. 122ss.; A. G. SPAGNOLO, M. CASINI, *La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentanza legale*, in *Medicina e Morale*, 2012, 5:783.

incapaci di dare il consenso. Il testo attualmente in vigore prevede che : “ La ricerca che coinvolge soggetti fisicamente o mentalmente incapaci di fornire il consenso (es. pazienti non coscienti) può essere condotta solo se la condizione fisica o mentale che impedisce di fornire il consenso informato è un imprescindibile criterio di inclusione nello studio. In queste situazioni il medico deve acquisire il consenso informato del rappresentante legale. Se questo non è disponibile e la ricerca non può essere differita, lo studio può procedere senza consenso informato a condizione che le ragioni specifiche per coinvolgere i soggetti con una condizione che li rende incapaci di fornire il consenso informato siano state dichiarate nel protocollo di ricerca e lo studio sia stato approvato da un comitato etico. Il consenso sulla permanenza del partecipante nella ricerca deve essere ottenuto il prima possibile dal soggetto stesso o dal suo rappresentante legale”¹³⁷.

Anche il *Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina* riguardante la ricerca biomedica sull'essere umano del 2005 affronta il problema delle sperimentazioni su persone in condizioni cliniche di emergenza. L'art. 19 delinea le regole generali: “l'individuo non deve essere in grado di prestare il proprio consenso; vista la situazione d'urgenza, non è possibile ottenere in tempo utile l'autorizzazione dal rappresentante legale del soggetto o dall'autorità che sarebbe competente a dare tale autorizzazione; la ricerca non può essere effettuata con una efficacia paragonabile dei soggetti che non si trovano in situazione di emergenza; il progetto deve essere previamente approvato dall'organo competente; il ricercatore è tenuto a rispettare le eventuali obiezioni previamente sollevate dal soggetto; anche se dalla ricerca non ne deriva un beneficio diretto al soggetto, la ricerca deve mirare a contribuire al conseguimento finale di risultati che possono portare benefici ad altri soggetti facenti parte della stessa categoria; la ricerca deve comportare un danno minimo al paziente; il consenso dovrà essere immediatamente richiesto quando

¹³⁷ Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, 28 ottobre 2013, art.30.

ragionevolmente possibile”¹³⁸.

Nel nostro paese la normativa ha avuto una continua evoluzione.

Il D.M. 15/7/97 *Recepimento linee guida dell’Unione europea di buona pratica clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali* e il successivo D.M. 18/3/98 *Linee guida di riferimento per l’istituzione e il funzionamento dei comitati etici* accolsero l’eccezione alla necessità del consenso informato del rappresentante legale del soggetto incapace per l’arruolamento e ricerche in situazioni di emergenza, circoscrivendolo ai medesimi requisiti della suddetta Dichiarazione.

Tuttavia un passo indietro è stato attuato dal D.L. 211/03, attuativo della Direttiva 2001/20/CE che non ha confermato l’eccezione prevista dai precedenti D.M., dato che le sperimentazioni su soggetti incapaci sono escluse in ogni caso, se non con il necessario consenso informato del rappresentante legale; non si ammetteva dunque alcuna eccezione e non si faceva richiamo alle “situazioni di emergenza”. Poteva prescindersi dal consenso informato del rappresentante legale solo nell’ipotesi dell’esimente generale dello ‘stato di necessità’ disposto dall’art. 54 c.p.

Tale previsione normativa rappresenta una misura di forte protezione del paziente, ma altrettanto costituisce un possente freno alla ricerca negli ambiti della rianimazione cardio-polmonare e della medicina intensiva.

Prima dell’emanazione della Direttiva 2001/20/CE in molti paesi europei la sperimentazione veniva autorizzata sulla base del consenso informato dei familiari del paziente, anche se questa soluzione spesso non era formalizzata nelle legislazioni nazionali. Inoltre, dopo la sua entrata in vigore, gli sperimentatori in molti Stati non potevano reclutare i pazienti per gli studi, perché mancava una chiara definizione legislativa del legale rappresentante. La Direttiva, infatti, non specifica le caratteristiche delle persone che possono assumere il ruolo di rappresentante legale e,

¹³⁸ Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina, art.19.

quindi, il soggetto che possa concretamente fornire il consenso alla ricerca per conto del paziente incapace.

L'orientamento più diffuso nei vari paesi membri è quello di differire il consenso del rappresentante legale fino a quando questo diventa disponibile oppure il paziente riacquista la capacità. Tuttavia la diversità di orientamento e di condotta non ha giovato a una giusta uniformità dei comportamenti. Può accadere ad un progetto di studio multicentrico, diversamente da quanto ritiene di poter fare un altro comitato etico di altra sede, che non partecipino, pure in presenza di medesime patologie, gruppi di pazienti incompetenti il cui comitato etico ritenga di non poter autorizzare la ricerca.

Il *Reg. UE n. 536/2014* amplia ora le possibilità e riprende la disciplina della sperimentazione clinica su soggetti incapaci all'art. 31¹³⁹. Da tale disposizione si

¹³⁶“1. Nel caso di soggetti incapaci che non hanno fornito, o non hanno rifiutato di fornire, il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è possibile esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni: a) è stato ottenuto il consenso informato del loro rappresentante legalmente designato; b) i soggetti incapaci hanno ricevuto le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, in maniera adeguata alla loro capacità di comprenderle; c) lo sperimentatore rispetta il desiderio esplicito di un soggetto incapace in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, al fine di rifiutare la partecipazione o ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento; d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari ai soggetti o ai loro rappresentanti legalmente designati, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica; e) è essenziale che la sperimentazione clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga da sperimentazioni cliniche su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca; f) la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto; g) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi: i) al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati; oppure ii) alla popolazione rappresentata dai soggetti incapaci interessati, determinati benefici se la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica potenzialmente letale o debilitante da cui il soggetto è affetto e se tale sperimentazione comporta solo un rischio e un onere minimi per il soggetto incapace interessato rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione. 2. il paragrafo 1, lettera g, punto ii) fa salve eventuali norme nazionali più severe che

deduce un elemento di importante differenziazione rispetto a quanto previsto per le sperimentazioni sui minori, in quanto mentre quest'ultima può essere effettuata anche quando non sia previsto un immediato vantaggio nei confronti del soggetto sottoposti alla ricerca, per la sperimentazione sull'incapace requisito ineliminabile è il fatto che la sperimentazione possa sì recare benefici alla popolazione rappresentata dal soggetto incapace, ma avvantaggi innanzitutto colui che è affetto dalla condizione clinica che lo debilita.

Allontanandosi poi da quanto disposto dalla precedente Direttiva, il legislatore europeo torna a disciplinare anche il caso della sperimentazione in caso di emergenza ed all'art. 35 del Regolamento dell'Unione Europea n.536/2014 sancisce l'ammissibilità della sperimentazione nell'ipotesi di mancanza del consenso del paziente o del rappresentante legale laddove però siano soddisfatti una serie di presupposti:

“a) il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'urgenza della situazione, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;

b) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;

c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni

vietino la realizzazione di sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci qualora non vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al soggetto un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati. 3. Il soggetto partecipa quanto più possibile alla procedura di acquisizione del consenso informato”, *Regolamento U.E. 536/2014*, art. 1.

preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;

d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto;

e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;

f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione”¹⁴⁰.

Sembra che tramite tale regolamentazione si sia adottata una linea di intervento che non si discosta molto da quanto ebbe a suggerire il Comitato Nazionale per la Bioetica nel 2012 nel parere *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*. Il CNB ha innanzitutto elencato alcuni possibili modelli di regolamentazione della rappresentanza legale di soggetti incapaci¹⁴¹, per poi delineare la propria posizione

¹⁴⁰ Regolamento U.E. 536/2014, art.35.

¹⁴¹ 1) Una prima prassi è quella che fa riferimento ai familiari o, in mancanza, ai *caregiver* del paziente che siano disponibili ad essere informati e a collaborare ai fini dell’effettuazione dell’intervento di sperimentazione. Ad essi viene chiesto di sottoscrivere un modulo di ‘presa d’atto’ della situazione clinica e di non opposizione all’intervento sperimentale. In mancanza di questi l’arruolamento del paziente avviene secondo le misure previste nel protocollo ed approvate dal competente comitato etico. Nei casi di incapacità temporanea all’atto di riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il proprio consenso informato al proseguimento della sperimentazione e all’utilizzo dei dati già raccolti. Si prevede altresì in questi casi che qualora l’incapacità non sia temporanea il consenso debba essere raccolto secondo le modalità prescritte dalla legge dal nominato rappresentante legale. 2) Un’altra prassi invece fa leva sulla piena responsabilità del comitato etico che autorizza, quale unico decisore, la sperimentazione salvo, successivamente richiedere che venga acquisito dal paziente il consenso all’utilizzo dei dati ottenuti dall’intervento sperimentale effettuato

sulla questione raccomandando la prioritaria necessità di tutelare i diritti e il benessere del soggetto. Ciò comporta che in situazioni di emergenza, il consenso informato sia dato di norma dal rappresentante legale. In situazioni eccezionali di assenza dello stesso, il CNB ritiene opportuno affidare al medico o all'equipe medica la decisione di ricorrere alle cure sperimentali, attenendosi al protocollo previamente approvato dal Comitato Etico. Si deve accertare poi che il paziente non abbia espresso un parere negativo rispetto all'essere oggetto di una sperimentazione e, ovviamente, laddove il soggetto riacquisti la capacità di pronunciare un consenso informato e consapevole, dovrà immediatamente essere data l'opportunità al soggetto di esprimersi a riguardo.

3.3. Conclusione

Da un punto di vista giuridico ed etico i documenti e le normative più permissive muovono dal principio che la sperimentazione in urgenza viene intesa come atto a forte impronta terapeutica, finalizzato a superare un pericolo di danno grave alla persona, non risolvibile da altro provvedimento proporzionale al pericolo stesso¹⁴².

Nell'ambito di questa vicenda è raccomandabile che i familiari abbiano un coinvolgimento partecipativo, dato che rappresentano abitualmente le persone effettivamente più vicine ed i migliori interpreti degli interessi del paziente. E in queste circostanze, possono avere particolare importanza le 'dichiarazioni anticipate di trattamento', così come previste nel nostro paese dalla recente legge n. 219/2017.

quando era incapace di consenso. In tal modo si accantona fin da subito il consenso dei familiari e il comitato etico si autoinveste di quella qualifica di autorità o organismo previsti dalla legislazione nazionale.

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

¹⁴²Cfr. F. MANTOVANI, *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, Padova 1974, p. 662.

4. Le donne

4.1. Problematiche etiche

La ricerca biomedica ha sempre dato prevalenza all'arruolamento di uomini nella sperimentazione, quasi assimilando la donna all'uomo, senza tener sufficientemente conto delle notevoli differenze tra i due sessi in termini di studio della sintomatologia, accertamento della diagnosi ed efficacia dei trattamenti¹⁴³.

Le donne risultano essere pertanto "soggetti deboli", in quanto non adeguatamente considerate in riferimento alla loro specificità. Si scrive di 'inappropriatezza rappresentativa' o 'sotto rappresentatività femminile' nelle sperimentazioni¹⁴⁴.

Scrivono il CNB nel parere *La sperimentazione farmacologica sulle donne* " Il dosaggio dei farmaci è in genere misurato su uomini (di peso di 70 Kg) e la donna è considerata una 'variazione' del modello maschile: ma la differenza di peso tra uomo e donna, oltre alla differenza morfologica e fisiologica , determina una considerevole diversità nella farmacocinetica, ossia nel diverso modo in cui il farmaco viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato, e nella farmacodinamica, ossia

¹⁴³ L.M. Borgia (a cura di), *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici*, Edizioni Medico Scientifiche, Torino 2008, pp. 36-45; d'AVACK, *Il potere*, cit., pp. 133ss.; R. Mordacci, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee guida*, Milano 1997, pp. 208-214; T.M. Wizemann, M.L. Pardue, *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, National Academy Press, Washington (DC) 2001; D.R. Mattison, *Sex Matters in Pharmacology: Principles of Pharmacology for Women*, in P.C. Leppert, J.F. Peipert (eds.), *Primary Care for Women*, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2004, pp. 112-117; R.EL KHAYAT, *Il diritto delle donne alla salute*, in "the Future of Science and Ethics", 1, n.2, 2016, pp. 158 e F. MERZAGORA, *Commento al Decalogo dei diritti della donna a una medicina delle differenze*, in "the Future of Science and Ethics", 1, n.2, 2016 , pp.161ss.

¹⁴⁴ Ministero della Salute, *Lo stato di salute delle donne in Italia*, Primo rapporto sui lavori della Commissione "Salute delle donne", Roma 2008; F. Franconi, S. Brunelleschi, L. Steardo, G. Cuomo, *Gender Differences in Drug Responses*, in "Pharmacological Research", 2007, 55(2), pp. 81-97.

nella risposta del corpo ad una data concentrazione di farmaco nel sangue o nel tessuto¹⁴⁵.

“Eppure le donne sono le maggiori consumatrici di farmaci (i dati contenuti nel Rapporti OsMed 2015 confermano un trend già osservato negli ultimi anni. Le donne mostrano livelli di esposizioni e consumo dei farmaci più elevati di circa il 10%rispetto agli uomini in quasi tutte le fasce di età tra i 15 e i 54 anni) e proprio nelle donne si registra una maggiore frequenza di reazioni avverse da farmaci (circa 1,7 volte) spesso di gravità superiore rispetto agli uomini e talvolta di tipologia specifica”¹⁴⁶.

La mancata partecipazione delle donne a studi sperimentali si spiega in riferimento a diverse motivazioni indicate nel CNB¹⁴⁷:

= Ragioni sociali: la difficoltà per le donne, a causa della mancanza di tempo (cura della famiglia o impegni lavorativi),o a causa di basso reddito(ancora ridotta partecipazione al mondo del lavoro) e per la scarsa attenzione dei reclutatori alle esigenze psicofisiche della donna;

=Ragioni economiche: “le cause farmaceutiche preferiscono non investire nella sperimentazione femminile a causa dell’aumento inevitabile dei costi. L’arruolamento si dovrebbe necessariamente moltiplicare: per stratificare i dati secondo il sesso bisognerebbe reclutare donne e uomini, raddoppiando o quadruplicando gli arruolamenti, aumentando tempi e costi, costi della sperimentazione e costi assicurativi per coprire eventuali conseguenze negative”¹⁴⁸;

=Ragioni biologiche: si sottolinea l’inevitabile diversità fisiologica, ma soprattutto enzimatica ed ormonale del soggetto donna (ciclo mestruale, gravidanza,

¹⁴⁵ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008,p.9.

¹⁴⁶ MERZAGORA, *Commento*, cit., p.162.

¹⁴⁷Motivazioni elencate dal CNB nel parere *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008, pp.11-12.

¹⁴⁸ Ivi.

allattamento, menopausa) che non consente di ottenere dei dati ‘puliti’; ulteriore ragione è la possibile gravidanza della donna, e pertanto il rischio che la sperimentazione danneggi il feto nel caso in cui questa sia condotta in corso di gravidanza, oppure il rischio che la stessa possa comportare dei danni che potrebbero ripercuotersi sulla donna (e sull’eventuale feto) a distanza di mesi¹⁴⁹.

Le posizioni sulla questione sono almeno due.

Alcuni sostengono, da posizioni maggiormente libertarie e femministe, che le donne in età fertile debbano essere comunque incluse nella sperimentazione per il loro beneficio e per garantire la parità e la giustizia tra uomini e donne anche nell’ambito della ricerca biomedica. I possibili danni al feto passano in secondo piano non avendo questo ancora ‘dignità forte’.

Altri, in contrapposizione a questa linea di pensiero, muovono dall’esigenza di tutelare al massimo il nascituro, sottolineando i rischi e gli oneri che ne deriverebbero qualora si portasse avanti una sperimentazione su di una donna fertile. Si muove dal presupposto della difesa della dignità intrinseca dell’essere umano sin dal concepimento e questo implica che, nella misura in cui la sperimentazione clinica può mettere in pericolo la vita o la salute del feto, si ritiene eticamente preferibile la non partecipazione delle donne a studi clinici. Se la donna decidesse di entrare nella sperimentazione per finalità sociali o personali, dovrebbe comunque potere scegliere in modo libero e responsabile le modalità per evitare la gravidanza, compreso l’uso di contraccettivi qualora si dia vita a rapporti sessuali¹⁵⁰.

¹⁴⁹ Ivi..

¹⁵⁰ Università Cattolica del S. Cuore, Comitato etico, *Raccomandazioni riguardo alla inclusione di donne in età fertile nei protocolli di sperimentazione clinica*, in “Medicina e Morale”, 1996, 46, pp. 141-143.

A fronte di tale contrapposizione etica si delinea una possibile terza linea di pensiero: quella indicata dal Comitato Nazionale per la Bioetica¹⁵¹. Il CNB “ritiene che l’inclusione delle donne in età fertile nella sperimentazione farmacologica che presenta rischi per il feto esiga, imprescindibilmente, l’esplicitazione di un impegno consapevole e responsabile della donna a non porre in essere rapporti che possano implicare la gravidanza. Nella misura in cui nell’ambito delle sperimentazioni non si possa escludere il pericolo per la vita e la salute del feto, ma vi siano probabili benefici per le donne in generale e in particolare nella cura di malattie, il CNB ritiene che la richiesta di impegno all’assunzione di anticoncezionali quale misura di sicurezza ritenuta necessaria dallo sponsor dello studio- per evitare una gravidanza, nella quale la sperimentazione potrebbe essere dannosa per il feto- possa essere inclusa tra i criteri di partecipazione allo studio”¹⁵². In questo caso, precisa peraltro il CNB, l’uso di contraccettivi non avrebbe la finalità di scindere sessualità e procreazione per evitare quest’ultima, ma solo di garantire condizioni di sicurezza richieste nella sperimentazione, senza che ciò implichi la modificazione di valori o comportamenti¹⁵³.

Di fatto, la sperimentazione sulla donna presenta non poche problematiche, soprattutto se in gravidanza, dati i maggiori rischi che potrebbe correre il nascituro.

¹⁵¹ Si tratta di una discussione emersa nell’ambito del Comitato Nazionale per la Bioetica nel documento *La sperimentazione*, cit. Cfr. anche del Comitato *Le condizioni di vita della donna nelle terza e quarta età: aspetti bioetici nella assistenza socio sanitaria*, 2010.

¹⁵² COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione*, cit., p. 19.

¹⁵³ Tale posizione è stata criticata nella postilla, a firma di A. Bompiani, M.L. Di Pietro, R. Proietti, con la seguente argomentazione: “Non ci sembra eticamente accettabile, né giustificato dal punto di vista medico, condizionare l’inclusione delle pazienti potenzialmente fertili nelle sperimentazioni cliniche farmacologiche all’utilizzo di mezzi contraccettivi scelti e imposti dal promotore e sostenuti da clausole obbligatorie delle compagnie assicurative per erogare le necessarie garanzie economiche a copertura di eventuali danni. Tale richiesta, indipendentemente dagli orientamenti etici e religiosi, non è infatti conforme a quella libertà di scelta responsabile che – nell’ambito di decisioni del tutto personali come appunto quelle relative alla vita coniugale e alla responsabilità procreativa – la paziente candidata all’arruolamento nei trials clinici dovrà assumere in modo personale e autonomo previo un esauriente colloquio con il medico sperimentatore”. Ivi, pp.27.

Sono predisposte pertanto maggiori precauzioni ed un ruolo fondamentale è quello assunto dai ricercatori e dai comitati etici che devono prestare molta attenzione affinché si ottenga dalla donna un consenso che sia realmente consapevole e informato, dopo un adeguato tempo di riflessione.

Un'ulteriore questione è quella che concerne la posizione del padre e il suo ruolo nella scelta della donna di partecipare alla sperimentazione; sarebbe opportuno il conseguimento di un accordo tra i due che tenga pienamente conto anche della volontà dello stesso, trattandosi di una decisione che lo riguarda in prima persona¹⁵⁴.

4.2. Le linee guida nazionali e internazionali

La questione bioetica della mancata partecipazione della donna alle varie fasi della ricerca, e dunque di un approccio neutrale della ricerca e della medicina sperimentale rispetto alla differenza sessuale, è emersa in modo preponderante negli ultimi anni, soprattutto, negli Stati Uniti dove si è registrato un forte cambiamento di indirizzo, anche grazie alle teorie femministe. E ciò è avvenuto anche a livello continentale per quanto riguarda le linee guida internazionali. Il CNB nel parere sopramenzionato traccia al paragrafo 9 l'evoluzione dal punto di vista internazionale della inclusione delle donne nell'ambito degli studi clinici, evidenziando come da una tendenziale chiusura via via si è passati a ritenere necessario l'inserimento di queste donne nella sperimentazione (eventualmente con dovute cautele). “Nel 1977 la Food And Drug Administration (FDA) nelle *General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs* raccomandava l'esclusione delle donne in età fertile dalla sperimentazione, soprattutto nelle fasi I e II....Nel 1982 la World Health Organization emanava le *Proposed International Guidelines* che affermavano il dovere di escludere le donne da sperimentazioni non terapeutiche su volontari

¹⁵⁴ CNB, *La sperimentazione*, cit., p.19.

sani”¹⁵⁵.

Nel 1988 si comincia a registrare invece un cambiamento radicale: “La Food And Drugs Administration (FDA) con la pubblicazione del documento *Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of New Drug Application*, rileva la sottorappresentazione femminile della sperimentazione farmacologica e raccomanda l’analisi di dati differenziati per sesso nei trials clinici. Nel 1993 sempre la FDA emana le *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*, riconoscendo l’inferiorità percentuale di partecipazione delle donne a sperimentazioni cliniche in patologie non strettamente femminili rispetto agli uomini e auspicando l’inclusione delle donne nei protocolli di sperimentazione al fine di garantire un’eguale rappresentazione....Nel 1993 il Council for International Organizations of Medical (CIOMS) emana le *International Ethical Guidelines for Biomeical Research involving Human Subjects*(riviste nel 2020), raccomandando ai ricercatori, agli sponsor e ai comitati etici di non escludere donne in età fertile dalla sperimentazione, non ritenendo la potenzialità della gravidanza una ragione sufficiente per precludere o limitare la partecipazione e riconoscendo alle donne la capacità di prendere una ‘decisione razionale’ nella partecipazione alla ricerca”¹⁵⁶.

A livello Europeo sono pochi i documenti in merito alla sperimentazione clinica sulla donna in generale; si registra semmai una maggior attenzione in merito alla questione della partecipazione delle donne in stato di gravidanza o in fase di allattamento. “Nel 2003 l’Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Farmaceutici (EMA) ha pubblicato la *Note for Guidance on the Clinical Development of HIV-Medical Products* raccomandando di elaborare protocolli di studio che garantiscano la comparazione tra i sessi, con la garanzia di una

¹⁵⁵ Ivi, p.14.

¹⁵⁶ Ivi, p.15.

partecipazione statisticamente significativa di donne ed una formazione medica adeguata”¹⁵⁷.

Nel d.lgs. n. 211/2003 (art.2.i), attuativo della direttiva 2001/20/CE, manca un esplicito riferimento alla condizione femminile nell’ambito della sperimentazione clinica e risulta semplicemente sottolineata la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti nella sperimentazione, ma senza alcuna distinzione tra uomo e donna. Sono generalmente tutelati i soggetti della sperimentazione, ed una particolare attenzione è rivolta soltanto agli adulti incapaci di prestare il consenso informato e ai minori, ma il legislatore non riserva alcuna attenzione alle donne.

Il Comitato dei Ministri del Consiglio d’Europa (COE) nel *Protocollo addizionale alla Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina, relativa alla ricerca biomedica* (2005) in merito alla sperimentazione sulla donna considera invece solo la partecipazione della donna in stato di gravidanza e durante l’allattamento¹⁵⁸.

Il *Reg. UE 536/2014* prende, invece, in considerazione la sperimentazione clinica su tale categoria di soggetti, anche se solo nella particolare situazione in cui la donna sia in gravidanza o in fase di allattamento. L’art.33 del Regolamento recita: “La conduzione di una sperimentazione clinica su donne in gravidanza o allattamento è consentita esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all’art.28, sono soddisfatte le seguenti condizioni:

¹⁵⁷ Ivi, p.17.

¹⁵⁸ Articolo 18. *Ricerca nel corso della gravidanza o dell’allattamento*: “1. La ricerca condotta su una donna in gravidanza che non sia suscettibile di produrre un beneficio diretto sulla salute della donna, dell’embrione, del feto o del figlio una volta nato, può essere intrapresa esclusivamente se sono riunite le seguenti ulteriori condizioni: i) la ricerca è finalizzata a contribuire al raggiungimento finale di risultati tali da portare vantaggi ad altre donne in campo riproduttivo ovvero ad altri embrioni, feti o bambini; ii) la ricerca non può effettuarsi con una efficacia paragonabile su donne non in stato di gravidanza; iii) la ricerca comporta solo rischi minimi e disagi altrettanto minimi. 2. Quando la ricerca è condotta su una donna durante l’allattamento, particolari precauzioni devono essere adottate per evitare ogni impatto negativo sulla salute del bambino”.

a) la sperimentazione clinica può potenzialmente recare alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, benefici diretti superiori ai rischi e agli oneri associati, oppure

b) se tale sperimentazione clinica non reca alcun beneficio diretto alla donna in gravidanza o allattamento interessata, o all'embrione, al feto o al neonato, la sua conduzione è consentita solo se:

i) una sperimentazione clinica di efficacia comparabile non può essere condotta su donne che non siano in gravidanza o allattamento;

ii) la sperimentazione clinica contribuisce al conseguimento di risultati in grado di recare beneficio alle donne in gravidanza o allattamento o ad altre donne in relazione alla riproduzione o ad altri embrioni, feto o neonati, nonché

iii) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per la donna in gravidanza o allattamento interessata, per l'embrione, il feto o il neonato;

c) qualora la ricerca sia condotta su donne in allattamento, è prestata particolare attenzione ad evitare qualsiasi impatto negativo sulla salute del bambino;

d) non sono riconosciuti incentivi o benefici finanziari al soggetto, ad eccezione di un'indennità compensativa per le spese e i mancati guadagni direttamente connessi con la partecipazione alla sperimentazione clinica¹⁵⁹.

In Italia gli studi in questo ambito, sono diventati sempre più rilevanti con una tendenza a tenere in maggior considerazione tale categoria di soggetti.

Il Ministero della Salute, l'istituto Superiore di Sanità dell'Agenzia Italiana del Farmaco, l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e la Società Italiana di Farmacologia., hanno tenuto conto dell'uguaglianza di genere come criterio per la allocazione di fondi nell'ambito della ricerca farmacologica. Diversi i gruppi di lavoro istituiti da questi enti con la finalità di incentivare la ricerca farmacologica,

¹⁵⁹ Regolamento UE n.536/2014, art.33.

tenendo conto delle differenze sessuali e stimolando la formazione di esperti nel settore.

Nel 2011 l'AIFA ha stabilito i "Farmaci e Gruppo di lavoro di genere" per valutare i modelli di sperimentazione pre-clinici e clinici per evidenziare le differenze di genere. Lo scopo è di prendere consapevolezza intorno alla Commissioni etiche per la rappresentazione dei componenti femminili nella ricerca clinica e registrare l'efficacia e la validità della ricerca effettuata sulle donne. L'Agenzia incrementa la ricerca sul gender per ottenere studi medici in relazione alle differenti fasi del ciclo vitale della donna, con particolare attenzione allo stato di gravidanza.

Da qualche anno, l'Italia ha promosso una strada per l'istituzionalizzazione della medicina di genere. Presso l'Istituto Superiore della Sanità nel 2015 è stato creato il 'Centro di riferimento per la medicina di genere'.

Nel 2016 il Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi ha elaborato il *Decalogo dei diritti delle donne a una medicina delle differenze*, dove al primo punto esplicita la necessità del "Diritto alle cure fondate sulla ricerca scientifica e attenta alle differenze di genere e ai fattori di rischio sanitario specifico per le donne e diritto a farmaci e dispositivi medico-chirurgici clinicamente sperimentati sulle donne"¹⁶⁰.

Infine la L. n.3/2018 in materia di sperimentazione clinica di medicinali all'art.9 ha predisposto un piano volto alla diffusione della medicina di genere.

¹⁶⁰ COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE VERONESI, *Decalogo dei diritti delle donne a una medicina delle differenze*, 2016.

CAPITOLO IV

I COMITATI ETICI

1. Definizione e tipologie di Comitati Etici.

Risulta piuttosto complesso riuscire a dare una definizione sintetica, ma completa, di che cosa si intenda per comitato etico, una definizione che tenga conto di tutte le possibili funzioni che tale organismo può assumere e le ragioni che lo portarono a nascita.

Un sostanziale impulso per la tutela dei soggetti partecipanti alla sperimentazione derivò, sia sul piano teorico che pratico, da quanto emerso nel processo di Norimberga, in riferimento allo svolgimento di ricerche pseudo scientifiche su soggetti umani nei campi di concentramento. Il fatto che in realtà si trattasse di veri e propri crimini contro l'umanità, perpetrati in nome del progresso scientifico, diffuse l'idea che la scienza e la ricerca scientifica mettessero in pericolo i diritti umani, in particolare la libertà e l'integrità dei soggetti, e che, pertanto, fosse necessaria una precisa regolamentazione legislativa della materia. Il Codice di Norimberga sicuramente enfatizzò tali diritti, stabilendo ad esempio la necessità dell'elemento del consenso informato, ma i mezzi a tutela degli stessi erano ancora molto incerti. Sentito da una parte il desiderio forte di garanzia dei diritti umani, ma vista dall'altra parte la scarsità degli strumenti a tutela degli stessi, si respirava un generale calo di fiducia nella scienza moderna.

Si può allora leggere nella Dichiarazione di Helsinki (stesura del 1975), che un "comitato indipendente, appositamente nominato per la valutazione, il commento e l'orientamento" nei protocolli di ricerca possa essere una risposta a tali insoddisfazioni e spinte culturali. Sebbene, dunque, si stesse iniziando a parlare di comitati etici, il problema, tutt'ora non pienamente risolto, era quello di capire non

solo la natura e la metodologia di tali comitati, ma quale fosse il valore etico da attribuire in generale alla ricerca scientifica.

Possiamo illustrare i diversi tentativi di orientamento della prassi dei comitati auspicata da diverse organizzazioni internazionali.

La raccomandazione No.R (90) 3 del Consiglio d'Europa del 1990 enumerava tra i suoi principi quello per cui “tutti i progetti di ricerca medica devono essere soggetti ad una valutazione etica da parte di un comitato indipendente e multidisciplinare”, aggiungendo l'elemento della partecipazione multidisciplinare dei membri. Sulla natura e sulle funzioni dei comitati di etica si espressero anche le norme di Good Clinical Practice (GCP), recepite dalla legislazione italiana con Decreto Ministeriale 15 luglio 1997.

Lo status giuridico dei comitati, come previsto dalla direttiva GCP, può variare da Stato a Stato, ma le procedure operative e la composizione deve essere pubblicata.

La Gazzetta Ufficiale che ha recepito le norme di Buona Pratica Clinica contiene una apposita sezione nel Capitolo I della Direttiva, intitolato *Salvaguardia dei soggetti partecipanti allo studio e consultazione dei comitati etici*, in cui sono predisposti una serie di obblighi, da una parte in capo al ricercatore e/o allo sponsor, dall'altra in capo al comitato etico, ai fini di creare una rete di controllo e partecipazione di quest'ultimo in tutte le fasi della sperimentazione¹⁶¹.

¹⁶¹Cfr. Direttiva 2001/20/CE. Allegato 1. Nome di Buona Pratica Clinica. Cap.1 *Salvaguardia dei soggetti partecipanti allo studio e consultazione dei comitati etici*: “ 1.3 Lo sponsor e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del comitato etico competente riguardo alla adeguatezza del protocollo di studio (inclusi gli allegati) e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

1.4 Il comitato etico deve essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli A. E. seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio. Il comitato etico va interpellato ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio.

La Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio (4 aprile 2001) comporta anche un adeguamento del ruolo dei Comitati Etici¹⁶².

1.5 I soggetti non debbono essere arruolati nello studio fino a quando il comitato etico preposto non abbia espresso parere favorevole sulle procedure e sulla documentazione. Lo sponsor e lo sperimentatore debbono tenere conto delle raccomandazioni fatte dal comitato etico.

1.6 Nel sottoporre al comitato etico la proposta di uno studio clinico si dovrà richiedere di prendere in considerazione: a) l' idoneità dello sperimentatore a condurre lo studio proposto, in relazione alla sua qualifica, esperienza, staff di supporto e strutture disponibili, sulla base delle informazioni a disposizione del comitato; b) l'adeguatezza del protocollo in rapporto agli obiettivi dello studio, la sua validità scientifica, cioè la possibilità di arrivare a conclusioni fondate con la minima esposizione dei soggetti e la giustificazione dei prevedibili rischi ed inconvenienti valutati in rapporto ai previsti benefici per i soggetti e/o altri; c) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai loro parenti, tutori e, se necessario, rappresentanti legali; d) le modalità da utilizzare per l'arruolamento iniziale, per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso. Tutte le informazioni scritte per il soggetto e/o il suo rappresentante legale vanno sottoposte nella loro forma definitiva; e) le condizioni per il risarcimento/trattamento nel caso di danni o morte di un soggetto attribuibili alla sperimentazione e qualsiasi forma di assicurazione o indennità per coprire la responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor; f) la misura in cui sperimentatori e soggetti possono essere remunerati/compensati per la partecipazione allo studio.

1.7. Il comitato etico deve esprimere il proprio parere ed i propri suggerimenti per iscritto entro limiti di tempo ragionevoli, identificando chiaramente lo studio, i documenti studiati e la data di esame”.

¹⁶² In particolar modo l'articolo 6 (*Comitato etico*): “1. Ai fini dell'attuazione della sperimentazione clinica, gli Stati membri adottano le misure necessarie per costituire e rendere operativi i comitati etici.

2. Il comitato etico deve emettere un parere prima dell'inizio di qualsiasi sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato.

3. Il comitato etico formula un parere tenendo conto in particolare dei seguenti elementi: a) la pertinenza della sperimentazione clinica e della sua progettazione; b) il carattere soddisfacente della valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili di cui all'articolo 3, paragrafo 2, lettera a) e la fondatezza delle conclusioni; c) il protocollo; d) l' idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori; e) il dossier per lo sperimentatore; f) la qualità delle strutture; g) l'adeguatezza e l'eshaustività delle informazioni scritte da comunicare e la procedura per giungere al 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 all'articolo 3; h) le disposizioni previste in materia di risarcimento o indennizzo in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica; i) le assicurazioni o indennità a copertura della responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor; j) gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di risarcimento o indennizzo dei ricercatori e dei soggetti della sperimentazione e gli elementi pertinenti del contratto tra lo sponsor e il sito; k) le modalità di selezione dei soggetti. ...

Un contributo piuttosto significativo da un punto di vista dei contenuti e del ruolo che devono assumere tali comitati etici è fornito dalle Linee guida internazionali, pubblicate dal Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) del 2002 (poi revisionate nel 2016), che attribuiscono ai comitati il compito di valutare la “appropriatezza scientifica e l’acceptabilità etica” della sperimentazione¹⁶³, e dal Protocollo aggiuntivo alla *Convenzione di Oviedo sulla ricerca biomedica* (2005), che dedica l’intera terza sezione ai comitati etici per la sperimentazione. In tale documento si stabilisce che ogni protocollo di ricerca deve essere approvato da parte di un comitato etico indipendente, multidisciplinare e a cui vanno fornite tutte le informazioni necessarie per una rigorosa valutazione¹⁶⁴. A conclusione di tale richiamo ai vari testi regolamentativi internazionali è opportuno fare riferimento anche all’ultima versione della *Dichiarazione di Helsinki* (2013) che, sulla stessa linea delle precedenti indicazioni, in maniera più precisa, prevede che: “Il protocollo di ricerca deve essere sottoposto per analisi, commenti, indicazioni e approvazione al competente comitato etico per la

5. Il comitato etico dispone di un termine di 60 giorni a decorrere dalla data di ricevimento della domanda presentata nella forma prescritta, per comunicare al richiedente e all’autorità competente dello Stato membro interessato il proprio parere motivato ...” (Ivi in G.U. L.121 del 1.5.2001).

¹⁶³ Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche, *Linee guida internazionali di etica della ricerca biomedica condotta su soggetti umani*, 2002: “Linea guida 2. - Comitati di valutazione etica: Qualsiasi proposta di condurre una ricerca che coinvolga soggetti umani deve essere sottoposta ad uno o più comitati di valutazione scientifica ed etica per la valutazione della sua appropriatezza scientifica ed acceptabilità etica. I comitati di valutazione devono essere indipendenti dal gruppo di ricerca e ogni vantaggio finanziario diretto o qualsiasi altro vantaggio materiale che potrebbe derivare loro dalla ricerca non deve dipendere dai risultati della loro analisi. Il ricercatore deve ottenere la loro approvazione o autorizzazione prima di iniziare la ricerca. Il comitato di valutazione etica deve svolgere ulteriori analisi a seconda delle necessità durante il corso dello studio, compresa una verifica del suo avanzamento”.

¹⁶⁴ Consiglio d’Europa, Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti dell’uomo e la biomedicina, sulla ricerca biomedica, 2005: “Art 7 - Approvazione: una ricerca può essere intrapresa solo se il progetto di ricerca stessa è stato approvato dall’ente competente dopo un esame indipendente del suo valore scientifico, e dopo la sua valutazione dell’importanza dell’obiettivo della ricerca e la revisione multidisciplinare della sua acceptabilità etica”.

ricerca prima dell'inizio dello studio. Tale comitato deve essere trasparente nel suo funzionamento, deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da ogni condizionamento indebito e deve essere qualificato. Deve tenere in considerazione le leggi e i regolamenti del Paese o dei Paesi in cui la ricerca è condotta, così come le norme e gli standard internazionali rilevanti, ma senza che essi riducano o annullino alcuna delle tutele dei soggetti partecipanti alla ricerca presentate in questa Dichiarazione. Il comitato deve avere il diritto di monitorare gli studi in corso. Il ricercatore deve fornire al comitato le informazioni utili al monitoraggio, specialmente quelle relative a qualunque evento avverso grave. Nessun cambiamento del protocollo può essere apportato senza analisi e approvazione da parte del comitato. Dopo la fine dello studio, i ricercatori devono presentare al comitato una relazione conclusiva, contenente un sommario delle scoperte e delle conclusioni dello studio”¹⁶⁵.

Da tali definizioni si deduce allora come possano essere individuate diverse tipologie di comitati etici, e al fine di identificarle è possibile far riferimento a delle linee guida dell'UNESCO, più volte formulate tra il 2005 e il 2010¹⁶⁶. Nella linea guida *Establishing Bioethics Committees* si rinviene sia una definizione generale di comitati di bioetica, sia una differenza tra le diverse configurazioni che lo stesso può assumere. In generale: “Un comitato di bioetica è un comitato che sistematicamente e con continuità affronta le dimensioni etiche connesse (a) alle scienze sanitarie, (b)

¹⁶⁵ Dichiarazione di Helsinki 2013.

¹⁶⁶ UNESCO, *Establishing Bioethics Committees*, 18.IV.2005

(<http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001393/139309e.pdf>);

Bioethics Committees at Work: Procedures and Policies, 19.IV.2006

(<http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001473/147392e.pdf>);

Educating Bioethics Committees, 2.V.2007

(<http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001509/150970e.pdf>);

National Bioethics Committees in action, 6.W.2010

(<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001895/189548e.pdf>);

alle scienze della vita, (c) alle nuove politiche sanitarie... Sebbene i comitati di bioetica siano stati istituiti per consigliare la comunità medica e i professionisti della salute su come affrontare alcune specifiche (anche se talora intrattabili) controversie morali, a questi comitati di bioetica si richiede sempre più spesso di offrire la loro consulenza anche a *policy makers*, politici e legislatori”¹⁶⁷.

A seguire, il comitato di bioetica è descritto come una sorta di piattaforma in cui vengono discusse questioni etiche tramite un meccanismo democratico, in cui possono emergere diversi punti di vista e in cui si cerca il parere e il contributo di soggetti provenienti da diversi campi di applicazione e di disciplina, così da giungere ad un punto di incontro tra la libertà di ricerca da una parte e la necessaria attenzione e rispetto nei confronti dei diritti umani dall'altra. Da tale prima considerazione generale si traggono le linee guida che stanno alla base di tali organismi, la multidisciplinarietà e il proporsi come un meccanismo democratico.

Per quanto concerne, invece, la classificazione dei vari tipi di comitati di bioetica, si può far riferimento sempre a quanto delineato dall'UNESCO che li distingue non tanto sulla base della loro collocazione a livello governativo, bensì sulla base dei compiti e degli obiettivi che gli sono affidati¹⁶⁸. Tale criterio funzionale permette di riconoscere quattro specie di comitati:

¹⁶⁷ Cfr. UNESCO, *Establishing*, cit., pp. 21 e ss.

¹⁶⁸ Sulla classificazione dei Comitati Etici si veda anche il parere del CNB del 1992, *I Comitati etici*. È innanzitutto proposta una classificazione sulla base della funzione assunta dai CE: una prima funzione è quella di formulare una decisione sulla questione controversa sottoposta, proponendo una soluzione, tramite un tipo di discussione che è volto ad esprimere giudizi di liceità ed illiceità, che si presentino come autorevolmente giustificati e pertanto eticamente validi; una seconda funzione è quella non tanto di emanare decisioni o raccomandazioni quanto evidenziare le differenti concezioni etiche che si confrontano sulla tematica, fornire una significativa registrazione di un confronto realizzatosi tra i diversi punti di vista etici sulla questione; una terza funzione è quella di realizzare una consulenza più allargata in vista di una decisione, fornire tutti gli elementi che possono essere necessari per realizzare una decisione massimamente informata.

Sono fornite poi possibili classificazioni anche in base ad altri criteri: la struttura rappresentativa (CE costituiti prevalentemente da rappresentanti di un particolare ordine professionale

1. Comitati etici con funzione consultiva nei confronti di enti governativi e con il compito di definizione delle politiche generali;
2. Comitati etici delle associazioni dei professionisti della salute;
3. Comitati etici per la sperimentazione, umana ed animale;
4. Comitati etici per la pratica clinica.

Ciò che a noi interessa sono gli ultimi due.

I comitati etici per la sperimentazione (*Research ethics committees*) operano invece maggiormente a livello regionale e locale, e il loro principale obiettivo consiste nel garantire protezione ai soggetti umani che partecipano a ricerche che mirano ad ottenere nuove e utili conoscenze in campo biologico, biomedico, comportamentale ed epidemiologico. L'approvazione dei protocolli di ricerca da parte di tali comitati è condizione essenziale perché la sperimentazione possa essere avviata e svolta¹⁶⁹.

I comitati etici per la pratica clinica (*Healthcare ethics committees* o *Clinical ethics committees*) operano principalmente a livello locale, in cliniche ed ospedali, ed hanno come obiettivo primario quello di supportare la dimensione etica all'interno delle varie strutture sanitarie in cui sono istituiti, contribuendo a garantire una adeguata cura nei confronti del paziente.

Di questi comitati quelli per la sperimentazione sono gli unici che, diffusi su tutto il territorio nazionale¹⁷⁰, esprimono pareri tendenzialmente vincolanti, e quindi

a fronte di quelli in cui sono coinvolte diverse figure sociali); l'origine del CE (possono essere istituiti come mezzi addizionali delle prestazioni erogate, o a protezione dei pazienti o per monitorare una particolare ricerca); la procedura che porta alla loro costituzione (CE con investitura democratica e CE investiti da una qualunque fonte autoritativa istituzionalizzata); uditorio (CE nazionale, regionale o locali, o strettamente collegato ad una singola struttura assistenziale).

¹⁶⁹ Negli ultimi anni, a seguito della sentita sensibilità animalista, si sono sviluppati anche comitati etici per la sperimentazione animale e anche la letteratura in merito è molto ampia. Cfr. *Bioetica e sperimentazione animale*, in C. VIAFORA, A. GAIANI, (a cura di), Milano, 2012.

¹⁷⁰ Tale enorme diffusione risiede in un'importante constatazione pratica. Da un punto di vista economico la funzione di sperimentazione dei farmaci è l'unica ad essere autosufficiente, nel senso che

non meramente consultivi, così come previsto per le altre tipologie di comitati. E molto spesso accade che ai comitati per la sperimentazione a livello locale venga poi affidata anche la funzione consultiva etico-clinica, venendosi così a costituire una forma ibrida di comitato, chiamato anche ‘modello unico polifunzionale’. In Italia l’unico caso in cui si è provveduto ad una rigorosa differenziazione tra comitati etici per la sperimentazione e comitati per la pratica clinica è quello della Regione Veneto¹⁷¹.

Va comunque ricordato che il CNB con il parere *Orientamenti per i Comitati etici in Italia*, 2001 arrivò a sostenere l’inadeguatezza del modello polifunzionale, vista la complessità e la mole di lavoro di cui i comitati erano chiamati ad occuparsi. “Lo scopo della distinzione è di dare nuovo slancio a tali istituzioni, e di creare le condizioni perché possano operare nel modo migliore quando svolgono i propri compiti”, anche perché “l’impegno di un comitato etico che voglia prendere appena sul serio la responsabilità della revisione, approvazione e monitoraggio della ricerca clinica e della sperimentazione farmacologica è così gravoso ed assorbente, anche in termini di tempo, da far dubitare che sia possibile dedicarsi anche allo svolgimento delle altre funzioni, che sono a dir poco altrettanto importanti, impegnative e delicate”¹⁷².

il Comitato etico è coperto nelle sue spese da soggetti esterni, ed anzi essa produce un’ulteriore entrata (‘tariffa’) o fonte di finanziamento, mentre la funzione di consulenza etica è un costo non compensato da specifiche entrate e il sacrificio di tempo ed impegno per i membri del Comitato è retribuito solo da un gettone di presenza a discrezione dell’organo di amministrazione.

¹⁷¹ Vedi <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/rete-dei-comitati-etici>.

¹⁷² Diversi i pareri sui comitati etici del COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA: *I comitati etici*, 1992; *I comitati etici in Italia: problematiche recenti*, 1997; *Orientamenti per i Comitati etici in Italia*, 2002; *I comitati per l’etica nella clinica*, 2017.

Il DM del 27 aprile 1992 del Ministro della Sanità rese obbligatorio il parere emesso dal comitato ai fini della sperimentazione dei farmaci.

2. Lo sviluppo dei comitati etici in Italia.

I dati e le indicazioni contenuti in questi documenti sono poi stati trasferiti sul piano normativo dei diversi Paesi.

Per quanto riguarda in specie l'approvazione dei protocolli sperimentali di ricerca da parte di un comitato etico, questa ha trovato conferma in vari decreti ministeriali e legislativi che nel tempo hanno provveduto a specificare, anche nel dettaglio, i criteri di composizione e le caratteristiche di tali organismi¹⁷³. Fondamentali sono stati innanzitutto i provvedimenti di recepimento delle GPC, nella sua prima e seconda emanazione. Con il DM 27 aprile 1992 per la prima volta viene introdotto il termine "Comitato Etico" e si individua in tale organismo una pubblica garanzia per la salvaguardia della sicurezza e dell'integrità dei soggetti partecipanti agli studi per l'immissione in commercio dei nuovi farmaci.

La Federazione Nazionale Italiana dei Comitati Etici (FNACE), del 1995, indica alcune funzioni di cui è investito il comitato etico, definendolo come: "Un organismo indipendente, espressione di una struttura istituzionale sanitaria o di ricerca scientifica, costituito da medici e non, il cui compito è quello di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti della persona, di fornire pareri e creare occasioni formative sugli aspetti etici della prassi e della ricerca nelle scienze biomediche; in questo modo fornisce una pubblica garanzia, rapportandosi con i relativi organismi professionali per gli aspetti deontologici"¹⁷⁴.

Il legislatore italiano, con un nuovo impulso alla normativa, ha emanato la Circolare 10 luglio 1997 n. 8 con la quale il Ministero della Sanità ha regolamentato le modalità di presentazione delle domande e della relativa documentazione da presentare ai fini delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, evidenziando, tra l'altro, la necessità di

¹⁷³ Molto utile è la trattazione cronologica dal titolo *La normativa sulla protezione dei soggetti partecipanti a studi clinici in Italia: dagli anni Novanta al 2004*, a cura di G. Scuderi, L. Guidoni, F. Rosmini e C. Petrini, in "Ann Ist Super Sanità" 2004; 40(4):495-507.

¹⁷⁴ Definizione contenuta nell'art. 2 dello Statuto FINACE (Federazione Italiana dei Comitati di Etica).

sottoporre il protocollo alla revisione ed approvazione del Comitato Etico. Successivamente il DM 15 luglio dello stesso anno ha formalizzato l'istituzione dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche (art. 4) e ne ha definito l'attività e i requisiti minimi per la composizione.

Nel 1998 sono stati emanate altre normative.

Un primo DM del 18 marzo 1998¹⁷⁵ ha regolamentato le modalità per l'esenzione dagli accertamenti sui medicinali utilizzati nelle sperimentazioni cliniche. L'art.6 ha istituito il Comitato Etico Nazionale con i seguenti compiti: “ a) esprime giudizio sulla notorietà del farmaco nelle ipotesi disciplinate dagli articoli 2, comma 7 e 3; b) coordina le valutazioni etico- scientifiche di sperimentazioni multicentriche di rilevante interesse nazionale, su incarico espressamente conferito dal Ministro della Sanità; c) svolge gli ulteriori compiti specificati nel Decreto del Ministro della Sanità di costituzione dell'organo”. Il D.M. ha istituito il Comitato Etico Nazionale per le Sperimentazioni, “al fine di garantire un coordinamento nazionale per le sperimentazioni le cui implicazioni in sanità pubblica rivestano aspetti particolarmente problematici o di emergenza, fatte salve le competenze e prerogative dei Comitati Etici delle istituzioni che partecipano alle sperimentazioni (che sono chiamati Comitati Etici locali), e dei Comitati Etici della Regione o Provincia”¹⁷⁶. Contestualmente un secondo DM del 18 marzo 1998 ha stabilito *Linee Guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici*. Al punto 1.1 si enuncia: «il Comitato Etico è un organismo indipendente costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica e composto secondo criteri di interdisciplinarietà¹⁷⁷».

Il decreto poi precisa in modo specifico le funzioni e le procedure che deve seguire.

¹⁷⁵ Integrato poi con DM 15 settembre 1998 e ancora con i successivi DM 13 maggio 1999 e DM 23 novembre 1999.

¹⁷⁶ Cfr. GSCUDERI- GUIDONI- ROSMINI-PETRINI, *Le normative*, cit., p.499.

¹⁷⁷ D.M. 18 marzo 1998, punto 1.1

Con la Legge 28 marzo 2001 n. 145, è stata ratificata in Italia la *Convenzione di Oviedo* e con il d.lgs. n. 211/2003 è stata recepita poi la Direttiva 2001/20/CE che comporta anche un adeguamento del ruolo dei Comitati Etici.

Fondamentali sono inoltre due decreti del Ministero della Salute: il DM 12 maggio 2006, *Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per l sperimentazione cliniche dei medicinali*, e il DM 8 febbraio 2013 (c.d. legge Balduzzi), *Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*, che costituisce il punto di riferimento attuale nella definizione di tutti i criteri di istituzione, composizione, funzionamento e organizzazione. Prevede una ulteriore riorganizzazione dei Comitati etici da parte delle regioni, vista la notevole proliferazione degli stessi, senza controllo, negli anni precedenti. I punti cardine di questa riorganizzazione sono: la riduzione del numero dei CE, in base a un parametro di uno per un milione di abitanti; la competenza di ciascun CE che può riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni questione sull'uso dei medicinali e dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche, sullo studio sull'uomo di prodotti alimentari; la multidisciplinarietà dei componenti e l'indipendenza degli organismi¹⁷⁸. È interessante osservare che l'art.2 del D.M. 8 febbraio 2013 ricomprende tra i componenti dei Comitati etici la figura del "esperto di bioetica". Tuttavia di tale figura, delle sue competenze, delle modalità di verifica per accertarne l'acquisizione, non vi è allo stato attuale alcuna chiara indicazione normativa. È quanto rileva lo stesso CNB in una nota del parere *I comitati per l'etica nella clinica* (2017): "La figura dell'esperto di bioetica lascia spazio a notevoli ambiguità, non essendo mai stata definita professionalmente, né riguardo al *cursus*

¹⁷⁸ Cfr. DM 8 febbraio 2013, art.2.

formativo. Tale processo di *standard setting* risulta oltremodo urgente anche in relazione alla profonda revisione del settore”¹⁷⁹.

Fra i documenti più recenti dell’Unione Europea e del Consiglio che hanno valore in Italia va menzionato il più volte citato *Regolamento* n. 536/2014. All’art. 4 stabilisce che “una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e che la revisione etica è realizzata da un comitato etico indipendente, conformemente al diritto dello Stato membro interessato, e potrà riguardare, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I (art. 6) e nella parte II (art. 7). Va considerato che nella parte I sono presenti aspetti non solo scientifici, ma anche d’interesse etico (i benefici terapeutici, la rilevanza della sperimentazione clinica, l’affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti, i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, ecc.) e nella parte II aspetti connessi alla protezione dei soggetti e al consenso informato, così come stabiliti al cap. V del Regolamento e in relazione al territorio dello Stato membro interessato”¹⁸⁰.

In merito a tale revisione sia etica che scientifica il Comitato Nazionale per la Bioetica ebbe ad avanzare alcune osservazioni e raccomandazioni per la costituzione di un comitato unico nazionale per le sperimentazioni cliniche su medicinali a uso umano e dispositivi medici, che verrà poi istituito con DL nell’aprile 2018.

Il CNB ha ritenuto nella propria mozione che “ il combinato disposto di tali norme non è così esplicito e può anche configurarsi una lettura del Regolamento favorevole alla scelta da parte dello Stato di una separazione fra gli aspetti scientifici e gli aspetti etici da assegnarsi separatamente, i primi a comitati scientifici e i secondi a comitati etici.

¹⁷⁹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I comitati per l’etica nella clinica*, 2017, p.8, nota9.

¹⁸⁰ *Mozione sull’attuazione del Regolamento (U.E.) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 in materia di sperimentazione clinica di medicinali (EMA) e sulla sperimentazione clinica*, 2015, p. 1.

Il CNB evidenzia i rischi di questa possibile separazione e raccomanda che il comitato unico nazionale o i comitati etici per la sperimentazione clinica si occupino della revisione sia degli aspetti concernenti l'art. 6 (parte I) che degli aspetti relativi all'art. 7 (parte II) ¹⁸¹. Le ragioni di questa raccomandazione vanno ricercate “nell'inscindibilità degli aspetti scientifici dai principi etici. Scientificità ed eticità sono strettamente connesse e non possono essere separate, pena il ripristino di una dicotomia che è stata superata da decenni sia sul piano teorico che su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo, inclusa ovviamente l'Italia”¹⁸².

In merito all'aspetto organizzativo del comitato etico, rimesso dal Regolamento ai singoli Stati nel rispetto di alcuni requisiti ben precisi, le soluzioni proposte dal CNB potevano essere diverse: “comitato etico unico nazionale; comitati etici nazionali in numero limitato per aree disciplinari specializzate; comitato etico di riferimento nazionale/internazionale e di coordinamento per i comitati etici territoriali e/o settoriali”¹⁸³.

“Il CNB fra le diverse soluzioni sopra indicate, che presentano tutte profili problematici che si traducono in vantaggi e svantaggi, ritenne di proporre per la formulazione del 'parere unico' l'istituzione di un comitato etico per la sperimentazione clinica - con strutture adeguate - con la funzione di riferimento per l'Italia a livello internazionale e di coordinamento di un numero limitato di comitati etici territoriali e/o settoriali con competenze per aree terapeutiche per la valutazione di sperimentazioni nazionali e internazionali. Tale comitato, se del caso, potrà avocare a sé la valutazione anche avvalendosi di esperti esterni”¹⁸⁴.

¹⁸¹ Ivi.

¹⁸² Ivi, p.3.

¹⁸³ Ivi.

¹⁸⁴ Ivi.

Comunque, pur riconoscendo l'importanza dei comitati etici territoriali e/o settoriali per la sperimentazione clinica, il CNB chiedeva “ la riduzione di questi al fine di garantire il rispetto delle scadenze stabilite dal Regolamento e in tal modo consentire al comitato etico di riferimento e di coordinamento per la sperimentazione di assumere il ruolo di osservatorio efficace, autorevole, capace di comunicare con gli altri comitati etici”¹⁸⁵.

Infine un avviso, rivolto probabilmente all'AIFA: “Il giudizio non potrà essere svolto da chi poi dovrà utilizzare i dati degli studi controllati per ragioni regolatorie o per stabilire la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)”¹⁸⁶.

Oggi con la legge 11 gennaio 2018, n.3, in conformità al Regolamento Europeo, è stata data delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica.

La L. n. 3 dell'11 gennaio 2018 (*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*) ha previsto l'istituzione presso l'AIFA del “*Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*”, composto da 15 membri, di cui n.2 indicati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome e almeno 2 indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale. Alle riunioni del Centro di coordinamento partecipano di diritto i presidenti del Comitato Nazionale per la Bioetica, del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della vita e dell'Istituto Superiore della Sanità. Sono anche individuati i comitati etici territoriali fino a un numero massimi di quaranta, oltre tre comitati etici a valenza nazionale di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

¹⁸⁵ Ivi.

¹⁸⁶ Ivi, p. 4.

All'art 2 sono indicate le sue funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività e valutazioni degli aspetti etici relativi alla sperimentazione cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali. “ Il Centro di coordinamento interviene, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, con funzioni di supporto e di consulenza anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti di cui al paragrafo 1 dell'articolo 7 del regolamento (UE) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014. Al Centro di coordinamento possono essere sottoposte anche le procedure di valutazione degli studi clinici che richiedono una revisione a seguito di segnalazione di eventi avversi. Il Centro di coordinamento monitora le attività svolte dai comitati etici territoriali e segnala i casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal citato regolamento(UE) n.536/2014 ai coordinatori dei comitati etici territoriali interessati. Nei casi di inerzia o, comunque, nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal predetto regolamento, il Centro di coordinamento propone la soppressione del Comitato etico territoriale inadempiente al Ministro della salute, che provvede, con proprio decreto, con la procedura di cui al comma 7”¹⁸⁷.

Il D.M. del 19 aprile 2018 all'art.3 (funzioni del Centro di coordinamento) indica le seguenti: “

- a) supporto e consulenza, su richiesta di singoli comitati etici territoriali, anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti etici.....;
- b) definizione di direttive di carattere generale finalizzate a garantire l'uniformità procedurale e il rispetto dei termini per la valutazione, da parte dei comitati etici territoriali, delle sperimentazioni cliniche sui

¹⁸⁷ L. 11 gennaio 2018, n. 3, art. 2.

dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III, IV, con riferimento agli aspetti etici....;

- c) monitoraggio delle attività svolte dai comitati etici territoriali e segnalazione ai coordinatori dei comitati etici dei casi di mancato rispetto, da parte dei comitati stessi, dei termini prescritti dal Regolamento (U.E.)n.536/214;
- d) proposta di soppressione al Ministro della salute di un comitato etico territoriale, nei casi di inerzia o nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal regolamento(U.E.) n.536/214;
- e) individuazione del contenuto minimo del contratto relativo alla sperimentazione clinica stipulato tra il promotore e il centro clinico coinvolto nella sperimentazione, finalizzato a garantire l'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici e assicurativi....;
- f) espressione del parere, su richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco, per gli studi clinici che richiedono una revisione a seguito della segnalazione di eventi avversi;
- g) individuazione del comitato etico territoriale incaricato della valutazione dell'istanza in caso di mancata indicazione dello stesso da parte del promotore;
- h) riferimento nazionale e coordinamento dei comitati etici territoriali in relazione ai controlli disposti dall'Unione Europea¹⁸⁸.

3. La valutazione

I comitati etici, come già detto, hanno essenzialmente due ruoli: l'applicazione di principi che normano la sperimentazione sull'uomo e la discussione di problemi posti per ciascun caso particolare. In questa ottica i comitati d'etica divengono i

¹⁸⁸ D.M. 19 aprile 2018, art.3.

luoghi principali della regolamentazione della ricerca clinica : essi offrono anche il vantaggio di costituire un sistema soft che permette non solo di valutare attraverso strumenti pragmatici, ma anche di vigilare sui problemi etici che la sperimentazione sull'uomo solleva.

L'analisi di un protocollo di ricerca implica che siano rispettati:

1= Il 'principio di pertinenza': implica la risposta alla questione se l'oggetto della sperimentazione porti ad una possibilità di progresso della conoscenza e se il fine sia legittimo.

2= Il 'principio del rigore scientifico': la ricerca deve essere realizzata in un quadro scientifico adeguato con una metodologia rigorosa e con la qualificazione degli sperimentatori.

3= Il 'principio di autonomia': la necessità di ottenere il consenso libero e chiaro del soggetto. Suppone, dunque, che il soggetto abbia delle capacità di riflessione libera e da parte del medico le capacità per una informazione chiara.

4= Il 'principio *primum non nocere*': la sperimentazione deve rispettare la salute dei soggetti e limitare i rischi che si possono correre al fine di mantenerli in relazione con il beneficio che si pensa di ottenere.

Per quanto concerne la valutazione del protocollo, il ruolo del comitato etico è di controllare più particolarmente la sicurezza, l'autonomia, l'integrità fisica e i diritti delle persone che partecipano ad una sperimentazione medica, al di là del quadro delle regole generali relative alla responsabilità civile. I comitati devono essere ugualmente attenti agli accordi di carattere finanziario ed economico tra coloro che commissionano la sperimentazione e lo sperimentatore, in modo tale da verificare che non vi siano interferenze con l'indipendenza dello stesso sperimentatore.

Il comitato d'etica non può in alcun caso ammettere un giudizio positivo sul protocollo della ricerca se non è convinto che questo soddisfi effettivamente ciascuno di questi criteri di valutazione.

Secondo il più recente Regolamento europeo, 536/2014, artt. 3 e 4, una ricerca clinica non può avere inizio se non dopo aver ricevuto un giudizio favorevole da parte del comitato d'etica.

Alcune scuole di pensiero ritengono che qualora il parere del comitato d'etica sia negativo, questo debba essere vincolante per lo sperimentatore perché è l'unico modo per rendere certa la sicurezza di un soggetto sottoposto alla sperimentazione stessa.

Altre scuole di pensiero ritengono che sia legittimo esigere che tutto il protocollo di sperimentazione sull'uomo sia sottoposto alla valutazione di un comitato etico locale, ma sul presupposto e a condizione che questo giudizio sia consultivo e non vincolante. In effetti, anche se si può comprendere le ragioni volte a proteggere i soggetti sottoposti alla sperimentazione, il fatto di dare un carattere vincolante ad un giudizio negativo, comporta degli inconvenienti maggiori:

- 1) potrebbe condurre ad un potere di censura sulla libertà della ricerca: la maggior parte delle sperimentazioni nella storia della medicina non sarebbero state possibili se fosse stato richiesto un giudizio vincolante di un comitato etico;
- 2) sposta il centro della responsabilità della sperimentazione del ricercatore verso il comitato etico, con l'effetto discutibile di affievolire la responsabilità civile e penale del ricercatore, e di accrescere correlativamente quella dei membri dei comitati d'etica che rischiano così di essere incoraggiati a rendere dei giudizi "difensivi" per paura di incorrere in responsabilità e ciò a detrimento degli avanzamenti ipotetici che avrebbero permesso il progetto di ricerca;
- 3) porta a trascurare che la logica dell'etica è dialogica, aperta e non conduce sempre a delle conclusioni univoche; essa è specificatamente distinta dalla logica giuridica che è imperativa e univoca; confondendo le due logiche si

rischia non solo di ridurre la libera ricerca scientifica, ma anche di compromettere il carattere propriamente etico della valutazione da parte del comitato dei protocolli di ricerca che gli vengono sottoposti.

Per queste ragioni pare indispensabile a coloro che muovono da una valutazione non vincolante, esigere dal comitato etico di ascoltare lo sperimentatore in un dibattito contraddittorio prima di rimettere un avviso negativo sul suo progetto di ricerca.

Secondo sempre questa scuola di pensiero la protezione dei soggetti di sperimentazione potrebbe essere garantita attraverso un duplice obbligo da parte del ricercatore: 1) inserire sul documento di informazione che il giudizio ricevuto è stato negativo; 2) prevedere la sottoscrizione di una assicurazione.

Sotto l'aspetto pragmatico va anche considerato che se il giudizio è negativo, si deve ritenere che vi siano ben poche possibilità per il ricercatore di trovare una struttura ospedaliera e scientifica disposte a sostenere il suo progetto di ricerca. Tuttavia, dobbiamo poter considerare, se non altro per ragioni di principio, la possibilità per il ricercatore di andare oltre il giudizio negativo del Comitato etico, pur consapevole che la sua responsabilità giuridica crescerà notevolmente.

In ogni ipotesi, in virtù della buona pratica clinica, il comitato d'etica è pur sempre incaricato di una rivalutazione continua: un comitato d'etica deve tenersi regolarmente al corrente dei progressi realizzati nell'applicazione pratica di un protocollo di ricerca secondo una frequenza proporzionale al rischio che può correre il soggetto. Si parla frequentemente di un controllo almeno annuale. Questa obbligazione implica che il comitato d'etica prenda eventualmente l'iniziativa di interpellare il ricercatore. Quest'ultimo dovrà, comunque, di sua propria iniziativa informare il comitato d'etica di tutte le difficoltà gravi o di un nuovo dato rilevante positivo o negativo che sia. Il comitato d'etica a sua volta deve riconsiderare la ricerca alla luce di questi nuovi elementi.

CAPITOLO V

La integrità nella ricerca

1. Nascita ed estensione della *misconduct*

Un fenomeno largamente discusso e oggetto di ampio approfondimento a livello nazionale e internazionale negli ultimi trent'anni è rappresentato dalla frode scientifica, ovvero da quei comportamenti c.d. di *misconduct*, che possono essere considerati come delle gravi e intenzionali violazioni delle norme deontologiche che sono alla base della ricerca scientifica. Tuttavia, come rileva C. Caporale, è indubbiamente complesso definire il concetto d'integrità nella ricerca, dato che ha un significato polisemico, non definibile nello stesso modo in Europa e fuori del Continente. Tanto più che bisogna distinguere sul piano concettuale l'etica 'nella ricerca' e l'etica 'per la ricerca', che come distinzione viene considerata anche nel caso della integrità¹⁸⁹.

Nel primo caso si muove dal presupposto che la ricerca scientifica sia un bene (è bene ampliare le conoscenze), purché la ricerca sia una 'buona' ricerca e il ricercatore un 'buon' ricercatore. Su tali premesse sono sorti i codici di condotta interni alla professione di coloro che fanno ricerca scientifica e che esplicitano le norme interne e i doveri del ricercatore. Codici le cui regole sono indirizzate anche ai finanziatori, ai promotori, ai valutatori e riguardano le fasi della ricerca in senso generale e specifico. In questo caso l'integrità nella ricerca riguarda gli standard professionali, quindi deontologici. Nel secondo caso si ritiene che l'etica 'per' la

¹⁸⁹ C. CAPORALE, *Tipologie di aberrazioni scientifiche*, in Convegno tenutosi in data 24 marzo 2015 presso l'Accademia Nazionale dei Lincei: *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*, in registrazione www.radioradicale.it. Cfr. inoltre C. CAPORALE, D. FANELLI, *L'integrità della ricerca, una questione di standard*, in "the Future of Science and Ethics", 1, 2016, pp. 154ss.

ricerca debba integrare la prima. Ciò in considerazione che la ricerca non è un valore in sé, a prescindere dagli effetti che produce, ma che è una buona ricerca nella misura in cui, oltre alla correttezza nella condotta dei ricercatori e al rigore del metodo scientifico, riconosce alcuni valori morali.

Va detto che non è facile rispondere all'interrogativo etico generale: «Tutto ciò che è e che sarà tecno-scientificamente possibile è e sarà anche eticamente lecito?» E' l'interrogativo proprio della bioetica e che investe inevitabilmente l'etica 'per' la ricerca e che nel dibattito riceve risposte in forza di un pluralismo che si traduce in diversi orientamenti (libertario, utilitarista, personalista, ecc.). Sotto questo aspetto l'integrità non è facile da individuare: bisognerebbe sapere cosa è giusto e cosa sbagliato fare.

Pertanto, muovendo dal primo approccio (l'etica nella ricerca), la *research integrity* e la *misconduct* si definiscono attraverso una generale individuazione e classificazione dei diversi comportamenti fraudolenti.

Una definizione può essere quella indicata nelle *Linee guida per l'integrità nella ricerca*, elaborate nell'ambito delle attività della Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), pubblicate nel 2015 : “Per integrità nella ricerca s'intende l'insieme dei principi e dei valori etici, dei doveri deontologici e degli standard professionali sui quali si fonda una condotta responsabile e corretta da parte di chi svolge, finanzia o valuta la ricerca scientifica nonché da parte delle istituzioni che la promuovono e la realizzano. L'applicazione dei principi e dei valori e il rispetto della deontologia e degli standard professionali sono garanzia della qualità stessa della ricerca e contribuiscono ad accrescere la reputazione e l'immagine pubblica della scienza, con importanti ricadute sullo sviluppo della stessa e sulla società”¹⁹⁰.

¹⁹⁰ CNR, *Linee Guida per l'integrità nella ricerca*, 2015.

Possiamo trovare altre definizioni in linee guida e documenti di grande importanza, tra cui si ricorda la Dichiarazione di Singapore 2010 e il Codice Europeo di Condotta per l'Integrità nella Ricerca (ALLEA) 2017.

Tutti questi documenti evidenziano alcuni aspetti importanti della frode scientifica quali l'intenzionalità, la violazione quantitativa degli standard di settore (relativa gradualità nella valutazione) rispetto a degli standard di correttezza, nonché il vantaggio personale e il danno a terzi; tutto ciò presuppone l'eventuale intervento della magistratura.

Tuttavia, come evidenziano Bucci e Carafoli “ i comportamenti considerati necessari alla sua definizione possono non essere di per sé sufficienti perché si possa parlare di frode”¹⁹¹. Si consideri poi che a questi comportamenti si uniscono i ‘sotto-principi’ di dignità, responsabilità, equità, correttezza e diligenza. Pertanto, la frode non è definita in maniera univoca e i confini tra errore, cattiva condotta, frode scientifica vera e propria non sempre sono identificati con sufficiente chiarezza. Il che complica in maniera considerevole l'applicazione di regole e norme che sono volte all'identificazione e all'eventuale punizione di coloro che si sono macchiati di cattivi comportamenti.

1.2. Malgrado le difficoltà di identificazione, è un dato indiscutibile che la frode scientifica è divenuta sempre più frequente nella ricerca e di questa si cercherà di analizzare le cause, le varie forme in cui tale atteggiamento fraudolento si concretizza e gli effetti che ne derivano a livello globale, in correlazione con il tentativo, dall'altra parte, di garantire e tutelare la *research integrity*.

Un problema in crescita è il fatto che la ricerca scientifica, in specie quella farmacologica, costituisce attualmente un'industria globale, caratterizzata da numeri

¹⁹¹ E. M. BUCCI e E. CARAFOLI, *Che cos'è la frode scientifica*, in “the Future of Science and Ethics”, 2, 2017, p. 18.

imponenti: nel 2015 vengono indicate 25 milioni di pubblicazioni scientifiche e coinvolti 15 milioni di autori ¹⁹².

Secondo fonti autorevoli (*National Bureau of Standards*,1977; *New Scientist*,1976) la presenza di imbrogli nella scienza era già certificata negli anni 70 e più diffusa di quanto la comunità scientifica fosse disposta ad ammettere e la gente comune pensasse. A fronte di questi dati il governo americano cominciò a interessarsi del problema delle frodi scientifiche e nel 1981, per la prima volta, nominò una commissione incaricata di indagare sulle frodi e falsificazioni commesse nel settore della biomedicina. Nel 1990 fece seguito la creazione di un sottocomitato del Comitato Scienza, Spazio e Tecnologia, incaricato di compiere indagini sui casi di frode denunciati e di tenere sotto controllo il comportamento degli scienziati americani.

Nel 1982 W.Broad e N. Wade pubblicarono *Betrayers off the Truth* che denunciava il comportamento fraudolento di alcuni scienziati. Si trattò di un libro che ebbe grande risonanza in quanto, come scrivono Bucci e Carafoli, “fino a quel momento i ricercatori scientifici erano stati considerati quasi dei preti laici, avvolti da una aura di nobiltà intellettuale e interessati a null’altro che non fosse la ricerca della verità (o della sua migliore approssimazione possibile)”¹⁹³.

Nel corso degli anni anche sul Continente i casi di condotta fraudolenta sono aumentati. Se fino a pochi anni fa se ne individuavano una dozzina in circa cinquanta/sessanta anni, ora invece i numeri sono drasticamente aumentati¹⁹⁴. Si può

¹⁹² Cifre indicate nel lavoro di D. CIMMARUTA, A. CAPUANO, F. ROSSI, *Il rischio della falsificazione della sperimentazione clinica dei farmaci: possibili rimedi*, in AA.VV., *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli 2015, p.158.

¹⁹³ BUCCI e CARAFOLI, *Che cos’è la frode scientifica*, cit., pp. 16ss.

¹⁹⁴ E. CARAFOLI, *Errori e frodi: il lato oscuro della scienza*, in Convegno tenutosi in data 24 marzo 2015 presso l’Accademia Nazionale dei Lincei: *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*, in registrazione www.radioradicale.it

considerare l'Appendice (5) del testo di Bucci per avere una misura di quante siano le frodi scientifiche e quanto queste siano diffuse¹⁹⁵.

“Tuttavia, come evidenziato da Caporale¹⁹⁶, resta il problema che i dati a disposizione provengono da paesi occidentali con una stima piuttosto approssimativa e che la differenza numerica di pratiche scorrette tra paesi occidentali e altri paesi è notevole. Un altro problema è che mancano i dati della ricerca scientifica nel suo complesso e nei diversi settori, e studiamo prevalentemente il settore biomedico che si limita a dare conto di circa l'80% di dati. È come se guardassimo da uno spiraglio il fenomeno e quindi tutti i dati che vi vengono narrati in realtà non hanno quella significatività che noi vorremmo che avessero... Il numero di casi scoperti abbiamo visto che è estremamente piccolo e comunque non tutti quei casi scoperti vengono registrati e resi disponibili come dati che possono essere studiati per un articolo scientifico sul tema. I dati poi non sono comparabili, c'è una grandissima variabilità di quello che si intende per condotta scorretta e una grandissima variabilità nelle sanzioni. Il diverso approccio sanzionatorio in qualche modo maschera i dati che potremmo avere a disposizione”¹⁹⁷.

Infine, un altro problema nasce per la necessità di tutelare la riservatezza in quanto dopo un certo numero di anni i nomi dei 'cattivi scienziati' scompaiono e non si riesce più a tracciare la *misconduct*. Dichiarò Caporale: “C'è un interesse, una specie di congiura al silenzio, anzi una concordanza d'interesse a tenere questo fenomeno piuttosto soffocato”¹⁹⁸. Interessi multipli in tal senso degli enti di ricerca, del ricercatore, dell'editore (che non vuole fare la figura di aver pubblicato della spazzatura), interesse forse anche della scienza. Nei lavori sull'argomento emergono alcuni dati importanti:

¹⁹⁵ E. M. BUCCI, *Cattivi scienziati*, Torino, 2015, pp. 155ss.

¹⁹⁶ CAPORALE, *Tipologie*, cit.

¹⁹⁷ Ivi.

¹⁹⁸ Ivi.

= in generale, più piccoli sono gli studi condotti in un campo scientifico, minore sarà la probabilità che i risultati siano veri;

= i risultati scientifici saranno, con maggiore probabilità, veri per grossi studi clinici;

= minore è l'effetto del risultato della valutazione, minore sarà la probabilità che i risultati siano veri;

= maggiore è il numero e minore è la selezione delle relazioni esaminate in un determinato ambito, minore è la probabilità che i risultati siano veri;

= maggiore è la flessibilità nel disegno dello studio e nei modelli di analisi statistica, minore è la probabilità che i risultati siano veri;

= maggiore è l'interesse finanziario per un determinato studio, minore è la probabilità che i risultati siano veri¹⁹⁹.

A livello internazionale l'attenzione su queste problematiche connesse alla *research integrity* ha portato a diversi congressi: Lisbona (2007), Singapore (2010), Montreal (2013), Rio de Janeiro (2015) e Amsterdam (2017). La prossima Conferenza mondiale è stata prevista nel 2019 a Hong Kong, a conferma che anche i paesi asiatici sono sempre di più impegnati verso una ricerca trasparente e rispettosa dei principi posti alla base dell'integrità.

Inoltre, sono stati creati network internazionali come ENRIO e il working group di Science Europe che coordina i principali enti di ricerca a livello europeo. Sono state svolte importanti ricerche volte a studiare sotto il profilo quantitativo e qualitativo il fenomeno. Ricerche pubblicate su importanti riviste scientifiche²⁰⁰.

2. I precursori dell'inganno

I casi di scorrettezze scientifiche in realtà sono tutt'altro che recenti: "il

¹⁹⁹ J. P. A. JOANNIDIS, *Why Most Published Research Findings Are False*, in "PLoS medicine", 2.8 (2005): e124. Web. 9 July 2014.

²⁰⁰ CAPORALE, *Tipologie*, cit.

fenomeno della ricerca inaffidabile, falsa, fraudolenta è anzi antico”²⁰¹. Gli stessi fondatori del metodo sperimentale, Galileo Galilei e Isaac Newton, furono tra i primi a non esitare a forzare e falsificare i dati sperimentali se contrari a ciò che avevano intuito, dato che un corretto metodo di ricerca avrebbe impedito loro di realizzare importanti scoperte. Il famoso esperimento della torre di Pisa (il fatto che un qualsiasi oggetto avesse un’uguale velocità di caduta) Galilei non lo dimostrò praticamente, ma era derivato da intuizioni. Anche la legge del moto uniformemente accelerato, sostenuta da Galilei con l’esperimento della biglia che scorreva su un piano inclinato, non fu mai in pratica realizzato. Molti studiosi sostengono che, se anche egli avesse eseguito regolarmente tali esperimenti, a causa dell’inadeguatezza dei mezzi tecnici, avrebbe ottenuto risultati lontani dal poter formulare quelle leggi che sono tuttora alla base della meccanica. Ancora l’esperimento del pendolo non fu mai completamente effettuato, ma la legge che ne deriva fu poi scoperta in via deduttiva²⁰².

Newton a sua volta, utilizzava il cosiddetto 'fattore di falsificazione', ovvero, quando giungeva sulla base di speculazioni meramente teoriche a determinati risultati, cambiava il valore dei parametri, così da farli combaciare con i dati sperimentali. Questo *fudge factor* fu utilizzato per calcolare la velocità del suono, la processione degli equinozi, fino alla stessa teoria della gravitazione universale. Si può ancora ricordare il caso dell’abate Gregor Mendel, biologo tedesco, fondatore della genetica, le cui tre famose leggi sarebbero state prevalentemente intuite, piuttosto che fondate su dati scientifici se non addirittura falsificati.

All’inizio del secolo scorso l’astronomo francese Jean-Baptiste Delambre accusò Tolomeo di non avere mai veramente osservato le posizioni degli astri da lui

²⁰¹ CARAFOLI, *Errori e frodi*, cit. e BUCCI e CARAFOLI, *Che cos’è la frode scientifica*, cit., pp. 22ss.

²⁰² BUCCI e CARAFOLI, *Che cos’è la frode scientifica*, cit., pp. 22ss.

descritte nell'*Almagesto*, ma di avere effettuato estrapolazioni dai dati di Ipparco che 200 anni prima aveva scoperto la processione degli equinozi.

Bisogna, tuttavia, osservare che siamo in epoche in cui la scienza procede il più delle volte attraverso intuizioni, non disponendo di mezzi adeguati alla ricerca. Nella grande maggioranza di questi casi, dietro la mancanza di sincerità, non si nasconde l'intento fraudolento; il più delle volte si tratta di una 'scorciatoia' che lo studioso imbecca per dare sostegno a teorie non ancora sperimentate, ma nella cui verità lui crede fermamente²⁰³.

Diversamente, tra i casi di cattiva condotta in ambito di sperimentazione clinica, si ricorda quello del dott. Roger Poisson, membro del prestigioso National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, che dal 1958 aveva condotto studi su alcuni dei trattamenti più efficaci per il cancro al seno. Nel 1994 lo U.S Office of Research Integrity scoprì che per circa 10 anni Poisson aveva arruolato pazienti non adatti per gli studi clinici e che aveva falsificato o addirittura inventato i registri medici per coprire la loro ineleggibilità, con la finalità di includere il maggior numero possibile di donne nella ricerca²⁰⁴.

3. Aspetti e contenuti dell'inganno scientifico.

Pertanto, l'integrità della ricerca e la cattiva condotta devono muovere da una generale classificazione dei diversi comportamenti fraudolenti. Si può fare un iniziale riferimento a quanto evidenziò C. Babbage, scienziato, matematico e filosofo inglese, che nel 1830 pubblicò la prima trattazione sistematica sulla frode scientifica²⁰⁵. Egli aveva individuato tre tipi di frodi:

²⁰³ BUCCI, *Cattivi*, cit., p. 44; BUCCI e CARAFOLI, *Che cos'è la frode scientifica*, cit., pp. 28ss.

²⁰⁴ CIMMARUTA, CAPUANO, ROSSI, *Il rischio*, cit., p.159.

²⁰⁵ C. BABBAGE, *Reflections on the decline of science in England and some of its causes*, London, 1830; BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit, pp.29ss.

= al primo posto per gravità c'è la *falsificazione* che si verifica quando si danno per compiute osservazioni mai effettuate;

= al secondo posto troviamo il *ritocco*, un lavoro di maquillage che si compie sui dati per farli apparire molto più sicuri di quanto non siano;

= infine, *l'addomesticamento dei dati*, una forma di inganno caratterizzata dalla scelta di elementi favorevoli alla propria tesi e dall'esclusione di quelli negativi.

Dalla breve rassegna di tipologie di comportamenti scorretti individuati da Babbage, come scrive Bucci, si deduce che l'elemento in comune è da individuarsi nella manipolazione ingiustificata di dati e osservazioni scientifiche. La scorrettezza dello scienziato sta non solo nell'enunciazione di una tesi falsa, bensì nell'affermare di aver condotto un certo esperimento e di aver perseguito determinati risultati²⁰⁶.

Fra le condotte ingannevoli, accanto a quelle classiche, si affianca il *plagio*. Peraltro, una categoria che non è stata inclusa nella lista Babbage, come scrive Bucci, “sia perché forse avrebbe dovuto accusare alcuni suoi amici di plagio nei suoi confronti, sia soprattutto perché il plagio non altera né il corpus dei dati scientifici, né le leggi già formulate, dunque può darsi che ai suoi occhi fosse un male minore, quasi perdonabile”²⁰⁷.

Tuttavia, questa terza figura di frode è frequente a causa dell'importanza che in diverse situazioni viene data alla pubblicazione scientifica. In passato copiare e attribuirsi meriti indebiti risultava molto più difficile, anche perché la comunità scientifica consisteva in una ristretta cerchia di studiosi, e un ricercatore veniva valutato per il prestigio delle proprie idee divenute ben note all'interno della comunità stessa. La pubblicazione, quindi, rappresentava solo l'ultimo passaggio, la mera modalità per esporre i propri risultati. Al contrario oggi, con decine di milioni di ricercatori in tutto il mondo, la pubblicazione risulta quasi il canale unico di

²⁰⁶ Sulla classificazione di Babbage cfr. BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., pp. 29ss.

²⁰⁷ Ivi, p. 40.

comunicazione e certificazione dei propri risultati, ed è in questa fitta rete di articoli che ben si inserisce il plagio²⁰⁸.

L'Associazione delle Università americane nel dare una descrizione del comportamento scientificamente inaccettabile ha definito la frode scientifica facendo riferimento alla falsificazione dei dati, al plagio, all'abuso di fiducia, e alla deliberata violazione dei regolamenti riguardanti la ricerca. In questo contesto il termine "frode" ricomprende una vasta gamma di comportamenti che vanno dalla presentazione dei soli dati a favore di una determinata ipotesi (occultando tutti gli altri) alla plateale 'fabbricazione dei risultati'²⁰⁹.

Si può aggiungere che rientra nella cattiva condotta anche quel comportamento intenzionale e volontario che non raggiunge gli adeguati standard etici (es. il mancato ottenimento del consenso informato da parte del paziente²¹⁰), l'occultamento e il furto dei dati, l'informazione fuorviante, la pubblicazione ridondante, la paternità inattendibile delle pubblicazioni la mancata divulgazione di fonti di finanziamento, l'assenza di conflitti di interesse, la falsa dichiarazione del coinvolgimento del finanziatore.

Un altro caso di *misconduct* molto grave, che proviene da coloro che dirigono l'unità di ricerca, è quello di non accertare il consenso dei coautori al momento della pubblicazione di un risultato scientifico o quando si sottomettono i risultati del progetto di ricerca all'Ente finanziatore. Peraltro, vi è pur sempre il rischio che il coautore di un articolo o di una ricerca venga volontariamente escluso o emarginato dal parere. Tuttavia occorre anche non sopravvalutare quale sia stato il contributo dato. Il contributo deve riguardare almeno due tra le seguenti cose: formulazione della progettazione della ricerca, metodologia, raccolta, elaborazione e analisi dei

²⁰⁸ Ivi, p. 42.

²⁰⁹ K. BENSON, *Fraud and Misconduct in Science: Crimes, Misdemeanors and the nine circles of Hell*, in C. Romano, G. Grassani (a cura di), *Bioetica*, Torino, 1995, pp. 507-11.

²¹⁰ Cfr. *A consensus statement on research misconduct in the UK*. BMJ 2012; 344: e1111.

dati, interpretazione dei risultati e redazione di parti significative del testo. E' frequente la compravendita del nome, mentre sul lavoro scientifico non si deve mai offrire il coautoraggio, se questo non è realmente avvenuto²¹¹.

La cattiva condotta è individuabile anche nella mancata pubblicazione dei risultati negativi che si traduce in un limite per la ricerca scientifica e un pericolo per la salute dei pazienti. Nelle Linee guida per l'integrità nella ricerca, è espressamente indicata l'esigenza della pubblicazione dei risultati: "Ogni ricercatore condivide con la comunità scientifica i dati, le metodologie e i risultati di uno studio con completezza e tempestività, ovvero nel tempo giusto. La necessità di verificare e completare i dati o l'esigenza di riconoscere il primato di una scoperta e l'eventuale proprietà intellettuale e le sue applicazioni incidono in modo differente da caso a caso sui tempi e sulle modalità di pubblicazione dei risultati. Tuttavia, ogni ritardo non giustificato da tali necessità costituisce un freno al progresso scientifico e come tale va evitato"²¹². Anche Caporale e Fanelli osservano che: "Nella misura consentita da ciascuna diversa forma e modalità di pubblicazione, i ricercatori forniscono in modo scrupoloso, obiettivo e imparziale la maggior quantità possibile di elementi ed informazioni quali...tutti i risultati significativi conseguiti, compresi quelli negativi"²¹³.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato un documento in cui sottolinea la necessità di rendere pubblici i risultati di tutti gli studi clinici entro un anno dal loro compimento e ciò anche al fine di non danneggiare i pazienti e di non ostacolare il progresso della scienza medica²¹⁴.

²¹¹ CAPORALE, *Tipologie*, cit.

²¹² Linee guida, Parte I, c. 1.

²¹³ C. CAPORALE, D. FANELLI, *L'integrità nella ricerca, una questione di standard* in "The Future of Science and Ethics", 1, 2016, p.160.

²¹⁴ Su questi interventi cfr. CIMMARUTA, CAPUANO, ROSSI, *Il rischio*, cit.

Va ora tenuto conto che vi è uno spazio occupato dalla c.d. ‘area grigia’ che raccoglie tutti quei comportamenti ambigui come ad esempio, l’uso di test statisticamente discutibili, che preoccupano il mondo della ricerca, perché sono difficilmente individuabili e possono portare a risultati scientificamente distorti.

Alla categoria d’interventi dolosi, si affianca quella degli interventi colposi, che si verificano quando lo scienziato non ha l’intenzione di ingannare, ma arriva per leggerezza a conclusioni false. Tra questi il caso dell’errore che può essere considerato come una componente fisiologica ed inevitabile della ricerca. In certi casi, molto numerosi, l’errore non è frutto d’interventi dolosi, ma del mancato rispetto della prassi di laboratorio, delle linee guida di ricerca e della fretta del ricercatore di arrivare a conclusioni non sufficientemente confermate attraverso la sperimentazione. Tuttavia, qualora non ci sia buona fede e le ricerche effettuate sono state portate avanti senza il necessario rigore scientifico, l’errore può rientrare alla categoria della frode, sebbene la natura sia diversa. Il punto chiave che consente, allora, di distinguere i due concetti è l’intenzionalità, in quanto la caratteristica principale della cattiva condotta non è quella di dimenticare di riportare un dato, quanto quella di non riportarlo deliberatamente.

4. Le ragioni del ‘peccare’²¹⁵.

Una domanda pertinente potrebbe essere quella di cosa spinge uno scienziato a travisare la verità sul proprio lavoro e per quali ragioni egli possa macchiarsi di una colpa che, prima ancora di essere una truffa o un falso, rappresenta una palese violazione dei principi stessi che ispirano la sua professione.

²¹⁵ Cfr. BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., pp. 45ss. Riprendo anche diverse osservazioni già avanzate nel mio saggio M. DE PALMA, *L’integrità nelle ricerca: regole di condotta*, in “the Future of Science and Ethics”, 1, 2016, pp. 168ss.

Una prima risposta può essere data considerando l'enorme massa dei c.d. "mercenari della scienza" che imbrogliono nel proprio interesse e i cui moventi sono facilitati e legati all'attuale struttura socio-economica della scienza. E di queste ragioni parleremo più in dettaglio in seguito.

Non sono tuttavia queste le sole motivazioni che possono indurre alla menzogna scientifica. G. Gullotta e L. De Cataldo Neuburger²¹⁶, richiamandosi a L. Kubie²¹⁷, uno psichiatra con una vasta esperienza di lavoro sugli scienziati, hanno sostenuto che le falsificazioni, in campo scientifico, ha una radice emotiva. Nell'attività di ricerca le principali fonti di distorsioni possono essere sia esterne (denaro, fama, prestigio, etc.) che interne: spinte nevrotiche che condizionano la scelta della carriera, una visione fantasiosa della professione, conflitti infantili non risolti, mancanza di preparazione emotiva al compito da svolgere.

Lasciando da parte queste motivazioni psicologiche possiamo ora limitarci a indicare le ragioni più comuni che spingono il ricercatore alla falsificazione della ricerca.

"Nel corso del Novecento la scienza è divenuta un motore indispensabile e inesauribile per l'innovazione e, quindi, per lo sviluppo economico. La scienza contemporanea -scrive il fisico J. Ziman- è una cultura dove la conoscenza è *costruita* in corrispondenza con gli interessi commerciali, politici e di natura sociale degli enti che sottoscrivono la sua produzione. Tale prevalenza d'interessi ha fatto diventare la scienza di 'proprietà', commissionata dall'industria per conseguire obiettivi pratici piuttosto che intrapresa per lo sviluppo della conoscenza. Lo scienziato è inteso come 'risolutore' esperto, piuttosto che considerato per la sua personale creatività. La sotto-notificazione dei risultati della ricerca e una pubblicazione deviante può allora

²¹⁶ G. GULLOTTA, L. De CATALDO NEUBURGER, *Trattato della menzogna e dell'inganno*, Milano 2008, pp. 171ss.

²¹⁷ L. S. KUBIE, *Neurotic distortion of the creative process*, in "The Noontide Press", Terrance 1958.

risultare da un complesso convergente di interessi dei ricercatori, dei valutatori, degli editori e dei promotori, e tutti possono essere responsabili a diversi livelli.

I risultati biologici e medici e la stessa informazione, essendo suscettibile di avere delle pressioni economiche di notevole portata, non rimangono estranei alle strategie delle imprese o dei gruppi industriali o finanziari che trovano vantaggio nell'occultare o ritardare la conoscenza di alcuni dati negativi e non attendere pubblicazioni scientifiche. Vengono, di contro, finanziati congressi, riviste e giornali specializzati, portati a dare notizia dei risultati della ricerca. In modo più generale, il ruolo crescente del denaro è una delle cause che minacciano la lealtà e l'indipendenza dell'informazione nel campo scientifico”²¹⁸. Si aggiunga l'esplosione dell'attività scientifica in aree geografiche (Paesi in via di sviluppo), che fino a poco tempo fa erano d'importanza secondaria e che implica l'enorme espansione della popolazione dei ricercatori e un difficile controllo sulla ricerca.

Peraltro, anche in Occidente il ricercatore è motivato da “premi e ricompense da parte dell'associazione di categoria; una cattedra di prestigio; l'ammissione a un'Accademia Nazionale; premi di risonanza nazionale e internazionale, fino al premio Nobel; l'immortalità”²¹⁹. A tutto ciò è possibile aggiungere il desiderio del potere personale, del controllo su un certo settore di ricerca, ma anche una quasi assoluta convinzione nelle proprie idee, che conduce il cattivo scienziato a pensare che, anche se i dati sono errati, la propria teoria è giusta.

Si consideri, inoltre, che, come detto, negli ultimi 15 anni il numero degli articoli scientifici pubblicati annualmente da meno di un milione è aumentato a più di due milioni. Tale ingente crescita di pubblicazioni si spiega in virtù della forte pressione sui ricercatori a pubblicare. In specie nel mondo accademico la carriera si

²¹⁸ Cito dal mio articolo: M. DE PALMA, *The Future of Science and Ethics*, Fondazione Umberto Veronesi, n.1, 2016, pp. 169ss.

²¹⁹ D. GOODESTEIN, *On fact and fraud: Cautionary tales from the front lines of science*, Princeton University Press, 2010.

basa proprio sul numero di articoli scientifici pubblicati su riviste di alto profilo e sul numero di citazioni ricevute. E lo stesso finanziamento della ricerca risulta, poi, condizionato dall'importanza dell'autore, prevalentemente data dal numero delle sue pubblicazioni. In teoria, il sistema di competizione *publish or perish* si traduce in un meccanismo che arriva a premiare semplicemente chi pubblica di più. A questo dato si aggiungono poi la proliferazione delle riviste *open access* di scarso valore scientifico che pubblicano articoli senza alcuna analisi del merito, chiedendo agli autori contributi finanziari²²⁰.

Ulteriore fattore da considerare è la scarsa efficienza del sistema della *peer-review*. Questa regola non appare in grado di valutare la veridicità degli esperimenti, l'affidabilità dei dati e le conclusioni che se ne traggono. Peraltro, su un gruppo di tre revisori non si esclude che questi possano avere opinioni diverse sulla integrità della ricerca, rendendo meno oggettivo ed affidabile il giudizio. Si individuano poi una serie di errori in cui cadono i revisori. Bucci individua la tendenza del revisore ad accettare «storie scientifiche semplici e belle, ben scritte, facili da seguire e raccontate in articoli ben scritti e quindi sexy»: una sorta di debolezza umana sfruttata immediatamente da chi froda²²¹.

Un secondo errore sta invece nella consapevole azione dei *rational cheater*, ovvero dei frodatori razionali, descritta da E. F. Borraga²²². In questo caso i frodatori

²²⁰ Queste riviste prevedono un meccanismo per cui il contributo economico chiesto agli autori dovrebbe coprire la pubblicazione e la procedura della *peer review*. Il problema è che molto spesso la revisione non viene proprio effettuata. John Bohannon, collaboratore della rivista *Science*, è giunto a questa conclusione dopo aver inviato a 304 riviste *open access* un articolo con gravi carenze metodologiche che sarebbero state facilmente individuate da un qualsiasi esperto di settore. Ciò nonostante solo 98 riviste lo hanno rifiutato, mentre 157 lo hanno accettato, senza fare alcun rilievo di tipo scientifico e limitandosi a qualche osservazione di tipo linguistico (le restanti 49 riviste non hanno risposto). Sul sistema di *peer review* cfr BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., pp.74ss e GULLOTTA, De CATALDO NEUBURGER, *Trattato*, cit., Milano 2008.

²²¹ BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., pp. 78ss.

²²² E. F. BURROGA, *Safeguarding the integrity of science communication by restraining "rational cheating" in peer review*, in "Journal of Korean Medical Science", 29, 11, pp. 1450-2 e BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit. p.81.

sono gli stessi revisori che possono respingere determinati articoli, rallentare il processo di revisione, accettare raccomandazioni per acquisire determinati lavori, rubare le idee dei propri competitori, e spingere per la pubblicazione dei propri lavori, essendo comunque gli stessi revisori membri della comunità scientifica. E' stata anche denunciata una certa facilità nell'aggirare il sistema stesso di revisione grazie a conoscenze informatiche.

A seguito delle denunce di plagio, fabbricazione, falsificazione e voluta omissione di dati non desiderati, nell'arco di questi ultimi decenni è stato incrementato sia il sistema delle 'correzioni' sia il sistema delle 'ritrattazioni'²²³.

Il sistema delle correzioni è vecchissimo, ha dei dati consolidati, ben conosciuti e confermano che le correzioni sono un sistema che spinge la scienza a sanare dall'interno ciò che è errato. E quando si prende atto che il numero di ritrattazioni è cresciuto nelle riviste più accreditate, è chiaro che queste ultime hanno sviluppato una maggiore attenzione al problema dell'integrità. In realtà, tuttavia, ottenere il numero esatto degli articoli ritrattati non è facile, non esistendo una piattaforma pubblica e accessibile dove siano raccolti gli elenchi delle pubblicazioni ritrattate²²⁴.

Tuttavia, il sistema della ritrattazione presenta anche conseguenze economiche. Secondo uno studio condotto presso l'Università di Washington il valore di ogni articolo ritrattato era nel 2014 mediamente pari a circa 390.000 dollari²²⁵, considerando i macchinari, il personale addetto, lo svolgimento dell'esperimento e tutti gli altri elementi necessari per giungere poi alla pubblicazione. Riflettendo

²²³ Cfr. D. FANELLI, *Set up a 'self-retraction' system for honest errors*, 2016 .

²²⁴ Per la letteratura biomedica si veda il database del National Center for Biotechnology Information (NCBI) presso la National Library of Medicine (NLM) dei National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti.

²²⁵ A. M. STERN, et al., *Financial Costs and Personal Consequences of Research Misconduct Resulting in Retracted Publications*, in "eLife", 3, (2014): e02956. Web. 18 Aug. 2014. Citato in BUCCI, *Cattivi*, cit., p. 110.

questo dato su tutti gli articoli, non solo quelli ritrattati, ma anche quelli in genere macchiati da condotta fraudolenta, si giungerebbe ad una perdita economica pari a miliardi di dollari: cifra sicuramente rilevante, che potrebbe indurre a pensare l'esistenza di una vera e propria 'economia criminale scientifica'.

Si tenga, infine, conto che, a differenza dei principi fondamentali d'integrità scientifica che sono universali, tali pratiche possono variare in base alle diverse normative nazionali e consuetudinarie. Sebbene sia fortemente sentita la necessità di porre dei confini attorno al fenomeno della *misconduct* e di fissare delle linee che possano guidare e contenere tale fenomeno, le strade intraprese dai diversi paesi dell'Unione Europea sono molto varie. L'European Network of Research Integrity Office (ENRIO), ha deciso di istituire un'informale rete europea per promuovere l'integrità della ricerca attraverso una crescente cooperazione internazionale²²⁶.

5. Come tutelare la *research integrity*

Se queste sono le cause del problema dell'inquinamento della letteratura scientifica, anche le conseguenze che potrebbero derivarne a lungo termine non sono trascurabili. La scienza potrebbe cessare di essere uno dei punti di riferimento dell'agire umano. È essenziale che la società sia fiduciosa nei confronti della comunità scientifica. Basti pensare che l'investimento, pubblico o privato nel campo della ricerca scientifica, dipende direttamente dall'opinione pubblica e dalla fiducia della società nei confronti della ricerca. Altra conseguenza negativa è quel senso di sfiducia che comincia ad avvertirsi all'interno della stessa comunità scientifica: se la crescita scientifica deriva anche da una condivisione d'idee e da una cooperazione tra gli scienziati, tale scambio costruttivo potrebbe venire a mancare a causa del sentimento di sospetto nei confronti dei ricercatori.

²²⁶ <http://www.enrio.eu/codes-guidelines-3/national-codes>.

Ricaduta negativa anche in un settore delicato come quello dei procedimenti giudiziari, dato che la prova risolutiva è molto spesso una prova scientifica (prove tossicologiche, genetiche, informatiche...) e, laddove il fondamento scientifico risultasse discutibile, non si potrebbe più fare affidamento su questo tipo di strumenti nell'accertamento della verità processuale.

Il Science Europe's Working Group on Research Integrity²²⁷, a conferma di ciò, ha nel 2015 pubblicato un lavoro (*Seven reasons to care about integrity in research*) in cui sono elencate le ragioni per cui è importante preoccuparsi della integrità nella ricerca. Si premette che "l'integrità nella ricerca è intrinseca all'attività di ricerca stessa, rappresenta proprio il cuore della stessa. È considerata la base per i ricercatori per fidarsi l'uno dell'altro, e anche la base della fiducia della società rispetto ai risultati della ricerca stessa. La cattiva condotta non è un crimine senza vittima e può danneggiare reputazioni, carriere, pazienti e il pubblico. È anche uno spreco di pubblico investimento e un grande costo rimediare allo stesso"²²⁸.

La necessità di tutelare la 'buona scienza' appare allora indispensabile, dato anche che casi di cattiva condotta non sono affrontati adeguatamente dalle università e dai vari centri di ricerca coinvolti, che di contro, dovrebbero essere i primi a svolgere una funzione di controllo. "Di conseguenza abbiamo visto svilupparsi molteplici iniziative (regolamenti, codici etici/scientifici, linee guida e dibattiti pubblici) destinate a promuovere una condotta responsabile dei ricercatori"²²⁹.

Alcune correnti di pensiero sono portate a ritenere che il problema debba essere affrontato e risolto all'interno della scienza stessa, senza necessariamente dover ricorrere a regole giuridiche che implicano la sanzione. Un'ampia sensibilizzazione

²²⁷ Associazione europea sul finanziamento della ricerca e sul suo funzionamento, attiva in 27 Paesi, con l'obiettivo di promuovere l'interesse comune degli Stati membri e incentivare la collaborazione tra loro.

²²⁸ https://www.scienceeurope.org/wp-content/uploads/2015/06/20150617_Seven-reasons_web2_Final.pdf.

²²⁹ DE PALMA, *L'integrità*, cit., p. 169.

dei ricercatori che si deve tradurre in sforzi verso la trasparenza a tutti i livelli. E si cerca di far capire allo scienziato che le scelte nell'attività di ricerca debbono essere anche scelte etiche. Pertanto, si evidenzia l'importanza di una formazione che accompagni l'intero corso professionale dei giovani ricercatori e che sia modulata in relazione ai diversi livelli di carriera. Le Linee guida raccomandano che “le istituzioni scientifiche e chi in esse riveste ruoli di coordinamento o direzione scientifica o amministrativa contribuiscono, nelle forme consentite nel proprio ruolo, a formare i ricercatori riguardo ai principi nella integrità della ricerca e in generale alle responsabilità sociali implicate dalle sperimentazioni”²³⁰.

Anche secondo Bucci, il ‘sistema immunitario’ della ricerca necessita di una formazione specifica, che conduca il ricercatore ad essere ben consapevole di cosa è necessario fare per garantire che i dati sperimentali siano correttamente prodotti, preparati, analizzati e conservati. Lo scienziato deve imparare ad analizzare in maniera critica i dati, deve capire come identificare i casi di frode, essere assolutamente intollerante nei confronti dei comportamenti fraudolenti. Il sistema dovrebbe quindi condurre alla formazione di soggetti che proprio per mestiere si dedichino esclusivamente all'analisi critica dei dati, i c.d. *data scientists*, e in questo modo sarà davvero la comunità scientifica a guarire sé stessa²³¹.

L'esigenza, ora, di limitare dall'interno la condotta scorretta del ricercatore ha portato all'elaborazione di diversi codici deontologici regionali e internazionali che si traducono in strumenti di prevenzione. Tuttavia, a fronte di una evidente disomogeneità riguardo all'identificazione e valutazione delle pratiche responsabili, i congressi mondiali che si sono tenuti a Lisbona (2007), Singapore (2011), Montreal (2013), Rio de Janeiro (2015), Amsterdam (2017), sono stati, di fatto, sedi redigenti di documenti che costituiscono una piattaforma condivisa.

²³⁰ *Linee guida*, cit., Parte I, E, 3.

²³¹ BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., pp. 113ss.

La *Dichiarazione di Singapore sull'Integrità della Ricerca* (2010) nell'Introduzione chiarisce che: “Il valore e i benefici della ricerca dipendono in modo vitale dall'integrità della stessa. Se da un lato possono esistere, ed esistono, differenze disciplinari e nazionali nel modo in cui la ricerca è amministrata e condotta, dall'altro esistono principi e responsabilità professionali che sono fondamentali per la integrità della ricerca ovunque questa sia intrapresa”. E tra questi principi il primo è proprio quello dell'integrità, tradotto nel senso che i ricercatori devono assumersi le proprie responsabilità per la veridicità delle proprie ricerche.

In linea con la *Dichiarazione di Singapore* è la *Dichiarazione di Montreal* che considera l'integrità della ricerca soprattutto valutando l'aspetto delle collaborazioni di ricerca transfrontaliere, definendo in questo senso le modalità operative, quali la necessità dell'assunzione di una responsabilità collettiva in favore di una ricerca globale²³².

Nel corso dell'ultima conferenza che si è tenuta ad Amsterdam e alla quale hanno partecipato delegati di enti di ricerca ed enti finanziatori, università e riviste scientifiche provenienti da tutto il mondo, è stato ancora affrontato il tema della trasparenza e dell'atteggiamento responsabile degli scienziati e dei ricercatori. Il documento approvato, *Amsterdam Agenda for Promoting Transparency and Accountability* (2017), ha come obiettivo quello di combattere le *questionable research practices*. Tuttavia, su tale problema non sono state raggiunte posizioni condivise sulle due contrapposte soluzioni: una regolazione normativa o una attività di controllo all'interno della categoria svolta dagli scienziati stessi.

Uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per la progettazione e la conduzione degli studi clinici è dato dalle norme della *Good Clinical Practice* (2007). La conformità a questi standard da parte degli Stati membri dell'Unione Europea e di altri Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lo

²³² [http://www.researchintegrity.org/Statements/Montreal%20Statement%20 English.pdf](http://www.researchintegrity.org/Statements/Montreal%20Statement%20English.pdf)

scopo di garantire non solo la tutela della salute, della sicurezza, dei diritti di coloro che partecipano allo studio, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio stesso²³³. Tuttavia, A. Gupta osserva che nonostante la disponibilità e l'opportunità di tali linee guida, manca un'armonizzazione internazionale per il controllo e la gestione della frode scientifica e questo fa sì che la ricerca clinica rimanga un'area altamente vulnerabile al rischio di *misconduct*²³⁴.

A livello europeo nel corso di questi ultimi dieci anni sono stati molteplici i codici e i documenti a garanzia di una corretta ricerca scientifica.

Fra i primi il *Memorandum on Scientific Integrity*, pubblicato nel 2003 da All European Academies (ALLEA)²³⁵. Nel 2015 il Consiglio dell'Unione Europea ha pubblicato un progetto di conclusioni sull'integrità della ricerca, considerando la stessa "come il fondamento di una ricerca di alta qualità" e come un prerequisito per il raggiungimento dell'eccellenza nella ricerca e nell'innovazione in Europa e oltre²³⁶.

Il fondamentale traguardo raggiunto è stato la pubblicazione del *Codice Europeo per l'Integrità della Ricerca*²³⁷ ad opera dell'European Science Foundation (ESF)²³⁸. Nel codice sono indicati i principi indispensabili che garantiscono l'integrità: onestà, affidabilità, obiettività, imparzialità e indipendenza, aperta comunicazione, obbligo di

²³³ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), *Good Clinical Practice*, Roma 2007.

²³⁴ A. GUPTA, *Fraud and misconduct in clinical research: A concern, perspect*, in "Clin. Res.", 2013: 4 (2): 144.

²³⁵ ALLEA sta lavorando sul tema dell'integrità della ricerca scientifica dalla metà degli anni 1990. Nel 1996 il problema è stato affrontato durante la conferenza su "gli scienziati europei tra libertà e responsabilità". il Comitato si è dedicato continuamente all'argomento soprattutto in risposta alle raccomandazioni sulla politica scientifica esposta da ESF in "Good Scientific Practice" del 2000, che assegnava un ruolo specifico alle Accademie nella formulazione di codici delle buone pratiche scientifiche.

²³⁶ Bruxelles, 25 novembre 2015 (OR. en), RECH 278, <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14201-2015-INIT/it/pdf>.

²³⁷ Revisionato in data 10 aprile 2017.

²³⁸ ESF è stato istituito nel 2008 a seguito della 'Prima Conferenza Mondiale sull'integrità della ricerca' tenutasi a Lisbona nel 2007.

cura nei confronti dei partecipanti e soggetti della ricerca, equità, responsabilità nei confronti delle generazioni future. Il Codice offre, pertanto, un quadro di riferimento generale, che può essere ulteriormente sviluppato dai sistemi di ricerca e deve essere applicato dalle istituzioni nazionali e declinato nei diversi ambiti scientifici, tenendo conto delle specificità disciplinari.

Per far fronte alle problematiche della ‘Falsificazione’ in Inghilterra vi è stato un intervento del *National Institute of Health* che ha messo in atto delle misure per offrire una maggiore trasparenza dei dati mediante un *Data Discovery Index*, strumento che permette ai ricercatori di avere accesso ai dati dei manoscritti prima che questi vengano pubblicati. Si osserva che in tal modo qualora un altro ricercatore dovesse utilizzare tali dati per un lavoro, il proprietario dei dati verrebbe automaticamente citato, evitando così l’appropriazione dei risultati da parte di altri ricercatori²³⁹. Inoltre sempre il National Institute of Health ha introdotto un forum on line, che si chiama, Pub Med Commons, con la finalità di una discussione aperta sugli articoli pubblicati. Sul forum possono essere lasciati commenti e contributi.

Anche alcuni giornali scientifici hanno intrapreso azioni in difesa della integrità nella ricerca. Un esempio interessante lo abbiamo nel *PloS One* che porta avanti un programma (*reproducibility initiative*) attraverso il quale gli scienziati possono chiedere che la propria ricerca venga validata da laboratori indipendenti. La nota rivista ‘Nature’ ha elaborato una checklist di 18 punti che debbono essere rispettati per evitare il rischio di falsificazione di risultati; inoltre, invita a depositare on line tutti i dati originari su cui si basa lo studio e a renderli disponibili a richiesta.

Si evince, dunque, l’esigenza di limitare la condotta scorretta del ricercatore attraverso raccomandazioni, linee guida, convenzioni che si traducono in forme di prevenzione che debbono trovare origine dall’interno.

²³⁹ CIMMARUTA, CAPUANO, ROSSI, *Il rischio*, cit.

Tuttavia, altre scuole di pensiero²⁴⁰, pur non trascurando la c.d. prevenzione, ritengono che, dopo questo primo passaggio, è essenziale individuare anche chi deve, attraverso idonei strumenti legali, isolare e rendere inoffensivi i cattivi scienziati. Si sostiene che l'autoregolazione spontanea non è sufficiente: lasciare che una categoria professionale si dia le regole e al tempo stesso si amministri, comporta grandi rischi per gli interessi collettivi per via delle possibili collusioni e dei molteplici interessi in gioco. Le soluzioni devono essere procedurali e le strade divergono in ogni sistema legislativo. “Qui basterà ricordare che vi sono Stati che, riconducendo la frode scientifica all'interno della generica nozione di frode, procedono contro di essa secondo le regole usate per tale reato; altri Stati che, invece, riconoscono il danno solo nel caso in cui la frode scientifica sia stata strumentale all'appropriazione indebita di risorse pubbliche o private, ivi incluse le posizioni lavorative eventualmente raggiunte grazie ad essa; altri Stati ancora procedono caso per caso, sempre però in presenza di un danno dimostrabile a terzi o di un vantaggio conseguito e, comunque, di un nesso di causalità tra la frode scientifica e le sue conseguenze”²⁴¹.

Alcuni Paesi hanno adottato procedure che, pur coinvolgendo sempre la denuncia esclusiva dei ricercatori e degli scienziati, intesi come persone in grado di accertare e documentare la manipolazione dei dati, prevedono in un secondo momento l'intervento della magistratura e dell'amministrazione pubblica per l'adozione di provvedimenti efficaci: sospensione dai finanziamenti, sanzioni finanziarie, il carcere, ecc. Procedure che, volte ad accertare se una determinata istanza di frode scientifica costituisca o meno un crimine, divergono nei diversi sistemi giuridici. Ad es. alcuni Stati ricomprendono la frode scientifica all'interno

²⁴⁰ G. DELLA CANANEA, *Quali “modelli” per le linee guida?* in Convegno tenutosi in data 24 marzo 2015 presso l'Accademia Nazionale dei Lincei: *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*, in registrazione www.radioradicale.it

²⁴¹ BUCCI E CARAFOLI, *Cos'è la frode scientifica* in *The future of Science and Ethics*, 2, 2017, p. 22.

della generica nozione di frode e come tale la sanzionano; altri Stati la ricollegano al danno di eventuale appropriazione indebita di risorse pubbliche o di un vantaggio conseguito anche a scapito di privati terzi.

Un modello intermedio è quello proposto da G. Della Cananea: una struttura di etero regolazione, in cui sia limitato al minimo essenziale il processo legislativo e si punti invece su un approccio di tipo amministrativo. Poiché il processo legislativo è molto macchinoso, è opportuno che il legislatore agisca solo quando le varie soluzioni siano già state sperimentate nella pratica, così da evitare che il sistema sia poi da rivedere con un secondo intervento legislativo. Si potrebbe quindi, scrive Della Cananea, istituire un organismo, un comitato o un ente autonomo che predisponga delle bozze, le sottoponga a discussione pubblica, raccolga commenti e osservazioni e poi pervenga a testi via via più perfezionati da sottoporre al legislatore. Un sistema simile a quello che in America è definito “*Notice and Comment*”,²⁴².

6. L'Italia: linee guida per i ricercatori

In Italia, mancando una qualsiasi forma di regolamentazione, non è chiaro quale sia la qualificazione della frode scientifica da un punto di vista giuridico, né se si tratti di un reato e come eventualmente si debba punire questo tipo di condotte. Bucci si chiede se sia perseguibile “esclusivamente quando comporti l'uso di fondi pubblici -come avviene negli Stati Uniti- oppure è un reato in sé commesso contro la collettività, così come avviene quando qualcuno avvelena le falde acquifere o danneggia l'ambiente per tornaconto personale”,²⁴³.

È pertanto nel contesto sopra delineato che vengono pubblicate dal Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) le già ricordate *Linee guida per l'integrità nella ricerca*, il primo documento di tal genere in Italia. Queste sono state approvate

²⁴² DELLA CANANEA, *Quali “modelli” per le linee guida*, in Convegno, cit.

²⁴³ BUCCI, *Cattivi scienziati*, cit., p. 128.

nell'ambito delle attività della Commissione per l'Etica nella Ricerca e la Bioetica dell'Ente nel giugno 2015.

Rilevante è in primo luogo la delimitazione del campo di ricerca in forza dei principi di dignità, responsabilità, equità, correttezza e diligenza, che devono essere rispettati in tutte le fasi: progettazione, pianificazione, svolgimento, pubblicazione e diffusione dei risultati. Esulano dall'attenzione delle Linee guida tutte quelle condotte oggetto di precisa disciplina civile o penale, nonché tutti quei comportamenti che esprimono una non chiara e definibile scorrettezza professionale. Le Linee guida sono poi suddivise in due parti, la prima che racchiude quelle condotte che promuovono l'integrità nella ricerca e la seconda che si riferisce alle condotte lesive dell'integrità. Il Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi in data 17 novembre 2016 ha poi pubblicato *la Dichiarazione in materia di integrità della ricerca*, di fatto facendo propria la definizione contenuta nelle *Linee guida* del CNR.

All'interno del CNR opera la Commissione per l'Etica della Ricerca e la Bioetica, la prima Commissione istituita in Italia con competenze nel settore dell'integrità della ricerca, con un mandato istituzionale e procedure di garanzia per la trattazione di condotte scorrette²⁴⁴, nonché funzioni di valutazione etica e approvazione di progetti di ricerca.

Nel 2017 la Commissione ha pubblicato la *Carta dei Principi per la Ricerca nelle Scienze Sociali e Umane*²⁴⁵. Come scrive nella presentazione della Carta Carlo Secchi “ il documento che in un certo senso sviluppa il documento base della Commissione: *Linee guida per l'Integrità nella ricerca*, chiarisce sia nella sua Premessa sia in vari

²⁴⁴ In particolare la Commissione svolge un'attività di prevenzione delle condotte scorrette e fornisce consulenza etica al Presidente per la gestione di presunti casi di condotta scorretta nell'ambito di ricerche e sperimentazioni in cui è coinvolto il personale del CNR o sono utilizzati fondi di ricerca del CNR. Per far emergere una condotta scorretta è possibile inviare delle segnalazioni alla Commissione per posta ordinaria od elettronica. La Commissione ha nel 2016 elaborato un *Codice di etica e di deontologia per i ricercatori che operano nel campo dei beni e delle attività culturali*.

²⁴⁵ In “the Future of Science and Ethics”, 2017, 2, pp 118ss.

passaggi l'impostazione ed i criteri adottati... che rendono utile e opportuno una Carta e un Codice sulle *best practice* in materia disponibili a livello internazionali e sulle implicazioni che derivano dalle interazioni tra chi effettua la ricerca e i soggetti a vario titolo coinvolti”²⁴⁶. La Carta si articola in una *premessa, negli obiettivi, nei principi di riferimento, nel codice di condotta, nel trattamento dei dati/consenso al trattamento dei dati, nella gestione dei rischi* e infine con *il rapporto con la società e con il sistema della ricerca*. Con la pubblicazione e divulgazione della Carta, il Comitato ha contribuito attivamente a diffondere una cultura dell'etica della ricerca nelle scienze sociali, favorendo il dibattito nella comunità scientifica. “E' importante-osserva Secchi- evidenziare come il tema del perseguimento e del rispetto dei principi etici nell'attività di ricerca è una questione che riguarda tutto il sistema della ricerca”²⁴⁷.

Sulla scia del *Codice di Condotta Europeo* e delle *Linee guida* del CNR molte altre istituzioni private hanno cominciato a interessarsi del problema concernente l'integrità della ricerca. Si può richiamare l'esperienza del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi, che in data 17 novembre 2016 ha pubblicato la *Dichiarazione in materia di integrità nella ricerca*, di fatto facendo propria le indicazioni contenute nelle *Linee Guida* del C.N.R. Uno dei punti cruciali sollevati dalla *Dichiarazione* consiste nell'invito ai ricercatori a non enfatizzare i risultati delle proprie ricerche in modo indebito. Occorre pertanto prudenza e grande attenzione quando si rendono pubblici i risultati delle proprie ricerche, anche per non danneggiare il rapporto di fiducia tra scienza e società.²⁴⁸

²⁴⁶ C. SECCHI, *Presentazione della Carta dei principi per la ricerca per le scienze sociali e umane*, in Ivi, pp.109ss.

²⁴⁷ Ivi, p.115.

²⁴⁸ Cfr. C. TONELLI, *La Dichiarazione in materia di Research Integrity della Fondazione Umberto Veronesi*, in “the Future of Science and Ethics”, 2,1, 2017, pp.168ss.

Una delle Università italiane che ha adottato un vero e proprio Regolamento sulla materia è la Federico II di Napoli, nel luglio del 2015²⁴⁹. Premesso che “l’Ateneo considera l’integrità nello svolgimento della ricerca un pilastro irrinunciabile su cui basare la propria attività di produzione di nuovo sapere, sia nel campo tecnico-scientifico che in quello umanistico, giuridico ed economico”, sono elencati i principi generali di integrità scientifica che tutti gli studiosi, che operano nell’Ateneo, sono tenuti a rispettare e che non si discostano da quelli prima analizzati. Elemento aggiuntivo è invece l’aver stabilito che la mancata osservanza di tali principi conduce all’applicazione di sanzioni, che devono essere congrue rispetto all’entità, gravità ed alla eventuale recidiva della violazione²⁵⁰. Queste possono essere una o più delle seguenti: “richiamo formale riservato; richiamo formale reso pubblico sull’albo di Ateneo; esclusione dall’accesso ai fondi di Ateneo per la ricerca, per un periodo da un anno a tre anni; esclusione dalla partecipazione al Collegio dei docenti di Corsi di Dottorato di ricerca e decadenza/sospensione nel caso la persona sia membro di un Collegio, per un periodo da un anno a tre anni; esclusione dagli elettorati passivi nelle votazioni per il conferimento d’incarichi negli Organi accademici e decadenza/sospensione dagli incarichi ricoperti, per un periodo da un anno a tre anni; interdizione dall’uso dell’affiliazione istituzionale sia nella presentazione di progetti che nella pubblicazione dei risultati, per un periodo da un anno a tre anni (art. 5)”²⁵¹.

Un altro esempio significativo di presa di coscienza dell’esigenza di limitazione del fenomeno di inquinamento scientifico è rappresentato dal Codice di Etica dell’Istituto Superiore della Sanità. Il fatto che l’ISS, definito quale il principale «organo tecnico-scientifico del Servizio sanitario nazionale, che persegue la tutela

²⁴⁹ *Regolamento di Ateneo per l’Integrità scientifica nella ricerca*, Università degli Studi di Napoli Federico II, DR/2015/2799 del 31/07/2015.

²⁵⁰ *Ivi.*

²⁵¹ *Ivi*, Art.5.

della salute pubblica, in particolare attraverso lo svolgimento delle funzioni di ricerca, controllo, consulenza, regolazione e formazione», abbia adottato nel 2015 un Codice di condotta, dedicando appositamente il primo Capitolo al principio di integrità nella ricerca, è una ulteriore conferma della sentita necessità di regolazione della materia. Nel primo capitolo, il Comitato ha ritenuto opportuno far proprio l'”Executive summary” dello European Code of Conduct elaborato dal European Social Fund (ESF) e da ALLEA, e sono quindi enunciati prima i principi dell'integrità della ricerca, e a seguire, esemplificazioni di condotte scorrette, quindi le norme di buona prassi.

Nel 2017 nasce la *Carta di Napoli per la Tutela della Persona nelle Sperimentazioni Cliniche* che ha come finalità operativa di riaffermare la centralità del principio di preminenza della tutela della dignità e dei diritti all'autodeterminazione, alla sicurezza, al benessere e alla riservatezza della persona inclusa negli studi clinici, rispetto a ogni altro interesse. Nell'ambito di tale finalità, la Carta sottolinea la necessità che gli sperimentatori “si astengano dal diffondere notizie e dal rilasciare interviste sui mass-media concernenti sperimentazioni non ancora concluse”. E ancora si ricorda che “il principio di trasparenza esige che essi (sperimentatori) 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”²⁵².

Al di là, quindi, delle varie proposte, quel che rileva è che ormai non solo i membri della comunità scientifica, ma anche organismi privati e pubblici avvertono la necessità di pervenire ad un quadro di *governance* il più possibile esauriente ed uniforme sotto il profilo nazionale e internazionale: un modello compatibile non solo con le *guidelines* adottate dagli stessi scienziati, ma anche con i diversi contesti nazionali normativi e con i principi accettati a livello mondiale in materia.

²⁵² Cfr. *Carta di Napoli per la tutela della persona nelle sperimentazioni cliniche*, Napoli 2017.

Nonostante ci siano ancora dubbi sul come agire in via preventiva, come punire l'autore di una frode o di un plagio o di un voluto errore scientifico, la promozione dell'integrità può affrontare delle sfide diverse a seconda del Paese in questione. Anche il modello regolatorio potrà essere differente. Tuttavia, vista la sempre più stretta collaborazione nell'ambito della ricerca tra Paesi, è possibile, anzi opportuno, individuare degli elementi fondamentali che tutte le nazioni e le singole istituzioni dovrebbero porre come parametri di riferimento. In tal senso il Regolamento U.E. 536/2014 si preoccupa di stabilire norme di condotta ante e post ricerca clinica con l'obiettivo di garantire l'uniformità del processo sperimentale in tutti gli Stati membri e di renderlo più rapido ed efficace, assicurando un immediato accesso a trattamenti innovativi. Ovviamente il Regolamento si preoccupa di stabilire regole e principi che hanno una evidente ricaduta ai fini di una corretta ricerca scientifica.

APPENDICE

1. Le Carte internazionali

- = *Il Codice di Norimberga (1947).*
- = *La Dichiarazione di Helsinki (1964-2013).*
- = *Il Belmont Report (1978).*
- = *La Convenzione Internazionale sui Diritti del Fanciullo (1989).*
- = *Good Clinical Practice (1991).*
- = *La Convenzione sui diritti umani e sulla biomedicina (1997).*
- = *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (2000).*
- = *Dichiarazione Universale sulla bioetica e diritti umani (2005).*
- = *Trattato di Lisbona (2007).*

2. Direttive e Regolamenti europei.

- = *Direttiva 65/65/CE (26/01/1965): "Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali".*
- = *Direttiva n. 91/356/CE (13/06/1991): "Principi e direttrici sulle buone prassi di fabbricazione dei medicinali per uso umano".*
- = *Direttiva 2003/94/CE (08/10/2003): "Principi e linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione".*
- = *Direttiva n. 91/507/CE (19/07/1991) "Norme e protocolli analitici, tossico farmacologici e clinici in materia di sperimentazioni medicinali".*
- = *Direttiva 2001/20/CE (04/04/2001): "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".

=Direttiva 2005/28/CE (08/04/2005) che stabilisce i *principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.*

=Regolamento n. 536/2014 Unione Europea (16/04/2014) sulla *Sperimentazione clinica di medicinali per uso umano.*

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI DEI MAGGIORI COMITATI, ORGANISMI E ISTITUZIONI ETICHE

EUROPA

= COMMITTEE ON BIOETHICS OF THE COUNCIL OF EUROPE (DH-BIO), *The Rights of Children in Biomedicine* (report commissioned to Kavot Zillén, Jameson Garland and Santa Slokenberga), 2017.

= COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I comitati per l'etica nella clinica*, 2017.

= COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano*, 2015.

- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. “uso compassionevole”) allegata una nota giuridica sul tema*, 2015.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Biobanche pediatriche*, 2014.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Donazione del corpo post mortem al fine di studio e di ricerca*, 2013.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Neuroscienze e potenziamento cognitivo farmacologico: profili bioetici*, 2013.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Diritti umani, etica medica e tecnologie di potenziamento (enhancement) in ambito militare*, 2013.
- = 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*, 2012.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Sperimentazione farmacologica nei Paesi in via di sviluppo*, 2011.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Neuroscienze e sperimenti sull'uomo: problemi bioetici*, 2010.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Informazione e consenso all'atto medico*, 1992.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *L'uso improprio del placebo*, 2010.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, 2009.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Conflitti di interesse nella ricerca biomedica e nella pratica clinica*, 2006.

- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Il principio di precauzione: profili bioetici, filosofici, giuridici*, 2004.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Orientamenti per i Comitati etici in Italia*, 2002.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Protocollo europeo sulla ricerca biomedica*, 1999.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Proposta di moratoria per la sperimentazione umana di xenotrapianti*, 1999.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Nota sulla sperimentazione e l'impiego di nuove terapie farmacologiche*, 1998.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I comitati etici in Italia: problematiche recenti*, 1997.
- = COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Bioetica con l'infanzia*, 1994.
- =COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione dei farmaci*, 1992.
- =COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I comitati etici*, 1992.
- = EGE, *Statement on the Proposal for a Regulation of the European Parliament and the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and repealing Directive 2001/20/EC*, 2013.
- = EMA, *Guideline for Good Clinical Practice*, 2016.
- = EMA, *General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation*, 2012.
- = EMA, *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with paediatric population*, 2008.
- = EUROPEAN UNION COMMISSION AD HOC GROUP, *Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on*

medicinal products for human use. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population, 2008.

= NEK-CNE, *La ricerca sui bambini*, Parere n. 16/2009, Berna.

= NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *Children and clinical research: ethical issues*, 2015.

= U.K. MEDICAL RESEARCH COUNCIL, *Medical research involving children*, 2004.

USA

= AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – COMMITTEE ON BIOETHICS, *Informed Consent in Decision-Making in Pediatric Practice*, 2016.

= U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Use of Electronic Informed Consent. Questions and Answers*, 2016.

= U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, *Research involving children*, 2016B.

= U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *Requirements for informed consent*, 2016A.

= U.S. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, *Research involving children*, 2016B.

= U.S. PRESIDENTIAL COMMISSION FOR THE STUDY OF BIOETHICAL ISSUES, *Safeguarding Children*, 2013.

GLOBAL INSTITUTIONS

= CIOMS 2016, *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*.

- = ICH 2016, *Addendum to E 11: Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (Step 1 version)*.
- = UNESCO, *Establishing Bioethics Committees*, 18.IV.2005.
- = UNESCO, *Bioethics Committees at Work: Procedures and Policies*, 19.IV.2006.
- = UNESCO, *Educating Bioethics Committees*, 2.V.2007.
- = UNESCO, *On Consent*, IBC 2008.
- = UNESCO, *National Bioethics Committees in action*, 6.W.2010.
- = UNESCO, *The principle of respect for human vulnerability and personal integrity*, IBC 2013.
- = WHO RESEARCH ETHICS REVIEW COMMITTEE, *The Process of Seeking Informed Consent. Information for Researchers Concerning Informed Decision Making*, 2017.
- =WHO RESEARCH ETHICS REVIEW COMMITTEE, *Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants*, 2011.
- = WMA, *Statement on Mobile Health*, 2015.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

SULLA SPERIMENTAZIONE SCIENTIFICA

G. AZZONI, *La disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche su adulti incapaci di prestare il loro consenso informato*, *Anestesia Forum*, 2009, 2: 97.

U. BECK, *La società del rischio. Verso una seconda modernità*, Roma 2000.

R. BIN, *La libertà della ricerca scientifica in campo genetico*, in AA.VV., *Alle frontiere del Diritto costituzionale. Scritti in onore di V. Onida*, Milano 2011.

E. BONCINELLI, E. SEVERINO, *Dialogo su Etica e Scienza*, Milano 2008.

M. BONATI, *I farmaci per bambini*, www.agenziafarmaco.gov.it.

L.M. BORGIA (a cura di), *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici*, Torino 2008.

C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. L'evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli 2015.

C. BUCCELLI, M. PATERNOSTER, *La sperimentazione in urgenza con i soggetti adulti non competenti privi di rappresentanza legale: nuove regole e vecchi problemi*, *Rivista Italiana Medicina Legale*, 1/2015.

CAMERA DEI DEPUTATI, SEGRETARIATO GENERALE, *La Costituzione della Repubblica nei lavori preparatori*, Roma 1970, vol. II.

L. CANAVACCI, *Comitati etici*, in "Care", 2, 2009.

S. CANESTRARI et altri (a cura di), *Il governo del corpo*, 2 tomi in "Trattato di biodiritto", diretto da S.Rodotà e P.Zatti, Milano 2011.

L. CHIEFFI, *Ricerca scientifica e tutela della persona. Bioetica e garanzie costituzionali*, Napoli 1993.

- L. CHIEFFI, *Prospettive di dialogo tra Scienza e Diritto in La Medicina nei tribunali*, a cura di Lorenzo Chieffi,, Bari 2016.
- L. CHIEFFI, *La regolamentazione delle Biotecnologie tra libertà di ricerca, diritti di sfruttamento economico e salvaguardia dei valori personalistici e ambientali in Frontiere Mobili. Implicazioni etiche della ricerca biotecnologica*, a cura di Lorenzo Chieffi , Milano, 2014.
- L. CHIEFFI, *Il difficile dialogo fra scienza e diritto. Alla ricerca di un ragionevole bilanciamento tra le ragioni della tecnica e la salvaguardia dei diritti della persona*, Napoli 2017.
- W. K. CLIFFORD, *Etica, scienza e fede*, Torino 2013.
- G. CORBELLINI, *Scienza, quindi democrazia*, Torino 2011.
- E. D'ANTUONO, *Bioetica*, Guida 2007.
- L. D'AVACK, *Verso un antidestino, Biotecnologie e scelte di vita*, II ed., Torino 2009.
- L. D'AVACK, *Il dominio delle biotecnologie. L'opportunità e i limiti dell'intervento del diritto*, Torino 2018.
- L. D'AVACK, *Il potere sul corpo. Limiti etici e giuridici*, Torino, 2015.
- G. DE CESARE, *L'organizzazione della ricerca scientifica: aspetti problematici e organizzativi*, in Riv. Ital. Sc. Giur. 1969.
- G. DEL RE, *Ethics and Science, International Journal for Philosophy and Chemistry*, Hyle, 2001, vol.7.
- G. DEVOTO-G.C. OLI, *Dizionario della lingua italiana*, Firenze 1974.
- DIZIONARIO GARZANTI DELLA LINGUA ITALIANA, Milano, 1980.
- E. EUSEBI (a cura di), *Aspetti scientifici ed etico-giuridici*, Milano, 2014.
- H.T. ENGELHARDT, *Manuale di bioetica*, Milano 1999.
- M.G. FELISI, A. CECI, *Novità in tema di sperimentazione clinica in pediatria*, www.farmacovigilanza.org.

- A. M. FILOSA, *L'impiego di placebo nella sperimentazione tra dibattiti medico-legali ed etici*, diritto&diritti, www.diritto.it, 2009.
- G.M. FLICK, *Elogio della dignità*, Città del Vaticano 2015.
- E. FRISALDI, *Utilizzo del placebo nei trial clinici e nella pratica medica: ciò che è etico e ciò che non lo è*, www.sakam.it
- F. FUKUYAMA, *L'uomo oltre l'uomo. Le conseguenze della rivoluzione biotecnologica*, Milano 2002.
- E. GARIN, *Intellettuale Italiani del XX secolo*, Roma 1974.
- J. HABERMAS, *Il futuro della natura umana. I rischi di una genetica liberale*, Torino 2002.
- J. HARRIS, *Wonderwomen e superman*, Milano 1997.
- A. IANNUZZI,(a cura di), *La ricerca scientifica tra possibilità e limiti*, Napoli 2015.
- IL NUOVO ZINGARELLI, Bologna 1984.
- H. JONAS, *Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità*, Torino 1997.
- F. MANTOVANI, *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, Padova 1974.
- R. MARCHESINI, *Post-human. Verso nuovi modelli di esistenza*, Torino 2004.
- R: MORDACCI, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee guida*, Milano 1997.
- V. MERTON, *Ethical Obstacles to the Participation of Women in Biomedical Research*, e, *Feminism & Bioethics. Beyond Reproduction*, Oxford University Press, Oxford-New York 1996.
- D. NERI, *La bioetica in laboratorio. Cellule staminali, clonazione e salute umana*, Roma-Bari 2001.

- A. PAPA, *Ricerca scientifica ed enti di ricerca*, in E. DE MARCO (a cura di), *La pubblica istruzione*, in “Trattato di diritto amministrativo”, diretto da Santaniello, vol. XXXIX, Padova 2007.
- P. PERLINGIERI, R. MESSINETTI, in “Commento alla Costituzione italiana”, Napoli 2001.
- J. RIFKIN, *Il secolo biotech*, Milano 2003.
- S. RODOTÀ, *Questioni di bioetica*, Roma-Bari 1993.
- S. RODOTÀ, *Tecnologie e diritti*, Bologna 1995.
- S. RODOTÀ, *La rivoluzione della dignità*, Napoli 2013.
- F. SALVO, A. CAPUTI, *Sicurezza dei farmaci nei bambini, quello che i trial clinici non possono fare*, Quaderni Acp, 14 (6), 2007.
- M.J. SANDEL, *Contro la perfezione. L'etica nell'età dell'ingegneria genetica*, Milano 2008.
- L. SAPORITO, *La ricerca scientifica*, in Trattato di diritto amministrativo, diretto da G. Santaniello, Padova, 2007.
- J. SAVULESCU, *Human Enhancement*, Oxford 2009.
- G. SCUDERI, L. GUIDONI, F. ROSMINI, C. PETRINI, *La normativa sulla protezione dei soggetti partecipanti a studi clinici in Italia: dagli anni Novanta al 2004*, Ann Ist Super Sanità 2004.
- SHERWIN, *Women in Clinical Trials: a Feminist View*, Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics, 1994,
- L. SFEZ, *Il sogno biotecnologico*, Milano 2002.
- E. SEVERINO, *Techne-nomos: l'inevitabile subordinazione del diritto alla tecnica*, in AA.VV., *Nuove frontiere del diritto. Dialoghi su giustizia e verità*, Bari 2001.
- A. G. SPAGNOLO, M. CASINI, *La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentanza legale*, Medicina e Morale, 2012.

M. TALLACCHINI-F. TERRAGNI, *Le biotecnologie: aspetti etici, sociali e ambientali*, Milano 2004.

TAUPITZ, *Forschung mit Kindern*, in *Juristenzeitung*, 2003 e *Drittnützige Forschung mit Kindern: Instrumentalisierung Wehrloser?*, in *Zeitschrift für Biopolitik*, 3 (1), 2004.

UNIVERSITA' CATTOLICA del S.CUORE, Comitato etico, *Raccomandazioni riguardo alla inclusione di donne in età fertile nei protocolli di sperimentazione clinica*, Medicina e Morale, 1996.

L.M. KOPELMAN, *What conditions justify risk non therapeutic or no benefit pediatric studies: a sliding scale analysis* in *J. LAW Med Ethics* 32 (4), 2004.

Sulla Integrità nella ricerca

ACCADEMIA DEI LINCEI *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*, Convegno, 2015.

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA), *Good clinical practice*, Roma 2007.

C. BABBAGE, "*Reflections on the decline of science in England and some of its causes*", London 1830.

J. BARON, *Contro la bioetica*, Milano 2008.

K. BENSON, *Fraud and Misconduct in Science: Crimes, Misdemeanors and the nine circles of Hell*, in C. Romano, G. Grassani (a cura di), *Bioetica*, Torino, 1995..

P: BIANCO, *Epidemiologia della nuova "scientific misconduct"* in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

B. BRECHT, *Vita di Galileo*, Torino 1994.

E. BUCCI, *Cattivi scienziati*, Torino 2015.

E. M. BUCCI e E. CARAFOLI, *Che cos'è la frode scientifica*, in "the Future of Science and Ethics", 2, Dicembre 2017.

M. BUCCHI, *Scienza e società. Introduzione alla sociologia della scienza*, Milano 2010.

E: BUCCI, *Identificazione e frequenza di immagini alterate* in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Reporting the findings of clinical trials: a discussion paper*, 2008.

E. F. BURROGA, *Safeguarding the integrity of science communication by restraining "rational cheating" in peer review*, in J. Korean Med. Sci., 29, 11, 1450-2.

C. CAPORALE, *Tipologie di aberrazioni scientifiche*, in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

C. CAPORALE e D. FANELLI, *L'integrità nella ricerca, una questione di standard*, in "The Future of Science and Ethics", 1, 2016.

E. CARAFOLI, *Errori e frodi: il lato oscuro della scienza*, in Convegno: *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

S. CASILLO, F. Di TROCCHIO, S. SICA, *Falsi giornalistici. Finti scoop e bufale quotidiane*, Napoli 1997.

I. CHALMERS, *Underreporting research is scientific misconduct*, in “Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary”, University Press 2003.

D. CIMMARUTA, A. CAPUANO, F. ROSSI, *Il rischio della falsificazione della sperimentazione clinica dei farmaci: possibili rimedi*, in AA.VV., *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*. Napoli 2015..

CNR, Commissione per l’Etica della Ricerca e la Bioetica *Linee guida per l’integrità nella ricerca*, 2015.

CNR, Commissione per l’Etica della Ricerca e la Bioetica *Carta dei principi per la ricerca nelle scienze sociali e umane e codice di condotta*, 2017.

G.CORBELLINI, *I valori della scienza e l’etica della ricerca*, in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

D.A. DE BRUIN, *Justice and the Inclusion of Women in Clinical Studies: an Argument for Further Reform*, “Kennedy of Institute of Ethics Journal”, 1994.

L.DE CATALDO NEUBURGER e G.GULLOTTA *Trattato della menzogna e dell’inganno*, Milano 2008.

G. DELLA CANANEA, *Quali” modelli” per le linee guida*, in Convegno: *Etica della ricerca scientifica. I principi, i problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

M. DE PALMA, *L’integrità nella ricerca: regole di condotta* in “The Future of Science and Ethics”, 1, 2016.

D. FANELLI, *Set up a “Self-retraction” System for Honest errors*, Nature , 531, 415, 2016.

D. FANELLI, *Redefine misconduct as distorted reporting*, Nature, 494,149, 2013.

A. FICORILLI, *Le sfide della scienza contemporanea all'integrità della ricerca e il ruolo della responsabilità morale del singolo scienziato*, in "Bioetica. Rivista interdisciplinare", 1/2013.

C. FLAMIGNI, *La ricerca scientifica sull'uomo: curiosità, stupidità, disonestà*, in Bioetica, 2-3, 2015.

G. MARIA FLICK, *La libertà di ricerca nella Costituzione italiana: dalla promozione alla garanzia e alla responsabilità* in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

A. FROVA, *Scienza e divulgazione scientifica* in Convegno: *Etica della Ricerca scientifica. I principi, I problemi, le soluzioni e le incertezze*. Accademia Nazionale dei Lincei, Roma 24 marzo 2015.

D. GOODESTEIN, *On fact and fraud: Cautionary tales from the front lines of science*, Princeton University Press, 2010.

A. GUPTA, *Fraud and misconduct in clinical research: A concern*, *perspect Clin Res*. 2013.

W. HAGSTROM, *Competition in Science*, in "American Social Review, 39,1,1974.

M. HOCHMAN, D. McCORMIK, *End point selection and relative (versus absolute) risk reporting in published medication trials*, in "Gen Intern Med", 6, 11.

J.P.A. IOANNIDIS , *Why most published research findings are false*, *PLoS medicine* 2.8(2005): e124.Web9 July 2014.

JOURNAL OF MEDICAL ETHICS, *Retractions in the Scientific literature: do authors deliberately commit research fraud?*, 2011.

R. MERTON, *Teoria e struttura sociale III. Sociologia della conoscenza e sociologia della scienza*, Bologna 2000.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, *On Being a Scientist*, 1989/2009.

JG. SHEEHAN, Fraud, conflict of interest, and other enforcement issues in clinical research, *Cleve Clin J Med.* 2007; 74 Suppl. 2: S63-7.

G. STEEN, *Misinformation in the medical literature: What role do error and fraud play?* in “*JMedEthics*”, 2011, vol. 37.

L.S. KUBIE, *Neurotic distortion of the creative process*, in The Noontide Press, Terrance 1958.

J. ZIMAN, *Postacademic Science: Constructing Knowledge with Networks and Norms*, in “*Science Studies*”, vol. 9, 1996, 1.