

LINEE DI INDIRIZZO PER LA RACCOLTA DEL CONSENSO INFORMATO ALLA PARTECIPAZIONE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Sommario

Premessa.....	2
I principi e le norme.....	2
L'informazione efficace.....	4
<i>Il processo per arrivare al consenso informato.....</i>	<i>5</i>
<i>Gli strumenti.....</i>	<i>8</i>
<i>La formazione.....</i>	<i>8</i>
Il consenso informato in ambiti specifici o popolazioni vulnerabili.....	9
<i>Sperimentazione clinica che prevede la raccolta dei campioni biologici.....</i>	<i>9</i>
<i>Sperimentazione clinica che prevede il coinvolgimento di minori.....</i>	<i>10</i>
<i>Sperimentazione clinica su adulti che non sono in grado di dare il consenso.....</i>	<i>12</i>
Valutazione della capacità di dare il consenso informato.....	12
Condizioni perché possa essere condotta la sperimentazione su soggetti incapaci (adulti o minori).....	13
La valutazione del rischio.....	14
Sperimentazioni in condizioni di emergenza.....	15
<i>Sperimentazione su partecipanti appartenenti a minoranze culturali e religiose.....</i>	<i>16</i>
ALLEGATO 1.....	18
Esempio di modulo di consenso informato per la partecipazione dei pazienti ad una sperimentazione clinica su farmaci (Fase I, Fase II e Fase III).....	18
ALLEGATO 2.....	33
Esempio di modulo di consenso informato per il/i genitore/i o tutore legale finalizzato all'inserimento di un minore in una sperimentazione clinica su farmaci (Studi di Fase I, II, III).....	33
ALLEGATO 3.....	48
Esempio di modulo di assenso informato per il minore "maturo" finalizzato al suo inserimento in una sperimentazione clinica.....	48
ALLEGATO 4.....	60
Esempio di nota informativa per il minore.....	60
ALLEGATO 5 - Per una buona pratica del biobanking di ricerca.....	64
<i>Biobanca di ricerca come struttura di servizio.....</i>	<i>64</i>
<i>Percorso informativo per il consenso informato alla raccolta, conservazione e utilizzo dei materiali biologici umani.....</i>	<i>65</i>
<i>Ambiti e criteri di valutazione etica, per un processo di biobanking di ricerca in qualità e a garanzia concreta dei diritti dei cittadini e dei partecipanti.....</i>	<i>66</i>
ALLEGATO 6 – Rappresentanza legale.....	69

Premessa

Questo documento ha l'obiettivo di fornire agli sperimentatori e ai Comitati Etici indicazioni utili a promuovere modalità di raccolta del consenso informato funzionali a che la decisione della persona di partecipare o meno a una sperimentazione sia realmente libera e informata.

Il processo di raccolta del consenso informato è stato spesso ridotto a un modulo informativo e a una sottoscrizione formale e burocratica. Frequentemente, inoltre, le note informative sono scritte in un linguaggio tecnico complesso e difficile da comprendere e/o non includono tutti gli elementi informativi relativi a garanzie e necessità dei partecipanti.

Le presenti linee di indirizzo hanno la finalità di dare indicazioni utili per una informazione chiara, facile da comprendere e che si avvalga di strumenti adeguati ad assicurare una reale comunicazione tra le parti in gioco nella sperimentazione.

I principi e le norme

L'art. 32 della Costituzione stabilisce il principio della libertà di ciascuna persona di decidere se sottoporsi o meno a un determinato trattamento sanitario. In uno studio clinico, ogni potenziale partecipante ha il diritto di essere adeguatamente informato per decidere in modo consapevole.

Nel Regolamento (UE) 536/2014 il consenso informato è definito *“l'espressione libera e volontaria di un soggetto della propria disponibilità a partecipare a una determinata sperimentazione clinica, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti della sperimentazione clinica rilevanti per la decisione del soggetto di partecipare oppure, nel caso dei minori e dei soggetti incapaci, l'autorizzazione o l'accordo dei rispettivi rappresentanti legalmente designati a includerli nella sperimentazione clinica”*¹.

Le disposizioni del Capo V del Regolamento rispondono ai requisiti etici fondamentali in studi che coinvolgono esseri umani derivanti dalla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina e dalla Dichiarazione di Helsinki. L'obbligo di ottenere il consenso informato dei partecipanti a una sperimentazione clinica è innanzitutto una misura che garantisce la tutela del diritto alla dignità umana e il diritto all'integrità della persona di cui agli articoli 1 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea.²

Secondo la Dichiarazione di Helsinki sui principi etici da rispettare nella ricerca clinica che coinvolge soggetti umani, aggiornata nel 2013³, bisogna innanzitutto garantire che:

- nessun individuo, capace di esprimere il proprio consenso, venga inserito in uno studio clinico senza che abbia avuta la possibilità di esprimere la sua libera volontà di partecipare;
- ciascun soggetto, che potenzialmente potrebbe essere coinvolto nella sperimentazione, dovrebbe essere adeguatamente informato su scopi, metodi, provenienza dei fondi, e qualsiasi possibile conflitto di interessi, affiliazioni istituzionali dei ricercatori coinvolti, benefici attesi e potenziali rischi dello studio, disagi che potrebbe comportare, disposizioni post-studio e qualsiasi altro aspetto rilevante dello studio stesso;

¹ 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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014;L-158:1-76.

² Carta dei Diritti Fondamentali dell'Unione Europea. Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee 18 dicembre 2000; C364: 1-22.

³ Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the (...) 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

- i soggetti potenzialmente coinvolti siano informati sul diritto che hanno di rifiutare la partecipazione allo stesso o di ritirare il consenso informato in qualsiasi momento senza subire alcuna ritorsione;
- sia posta un'attenzione particolare alle informazioni specifiche necessarie da fornire al partecipante, così come ai metodi utilizzati per veicolare tali informazioni;
- il consenso informato sia preferibilmente scritto. Quando il paziente non è in grado per limiti fisici di esprimere il proprio consenso per iscritto, il consenso non-scritto dovrebbe essere fornito utilizzando adeguati strumenti alternativi e in presenza di un terzo imparziale;
- non esista una relazione di peculiare dipendenza tra il medico e l'individuo, o il consenso non sia stato ottenuto sotto costrizione oppure in caso di soggetti incapaci di esprimere il consenso informato.

In estrema sintesi, la raccolta del consenso informato deve essere l'esito di un processo che ha messo la persona nella condizione di capire e di scegliere. Sono quindi necessari strumenti adeguati anche per i non addetti ai lavori, tempo e possibilità di confronto.

Per tradurre questi principi nella pratica, il consenso deve essere maturato nell'ambito di un processo comunicativo, in cui lo sperimentatore, detentore delle informazioni tecniche specifiche, si pone in una situazione di ascolto per mettere a disposizione e adeguare il suo sapere a ogni peculiare situazione individuale, con le innumerevoli sfaccettature che ogni sperimentazione presenta. Il consenso deve rispondere a precisi e contestuali requisiti: deve essere prestato da persona capace; deve essere espresso, dal momento che non può essere né presunto né essere ritenuto implicito; deve poter essere attuale per tutta la durata della sperimentazione, non essendo sufficiente il consenso iniziale qualora le condizioni e le procedure della sperimentazione venissero modificate (in questi casi il consenso dovrebbe essere riproposto e riformulato). L'informazione deve quindi essere considerata un processo continuo.

Tuttavia, numerose evidenze sottolineano come il processo di raccolta del consenso informato non riesca spesso a soddisfare i bisogni dei partecipanti a studi clinici, sia sotto il profilo della reale comprensibilità dei documenti di consenso informato che in relazione alla completezza e chiarezza delle risposte ottenute durante il processo di raccolta del consenso.⁴

Di seguito verranno fornite indicazioni sintetiche sugli aspetti da curare per assicurare che la raccolta del consenso informato rispetti i principi sopra enunciati e verranno proposti modelli di consenso informato, nei diversi contesti.

⁴ Lorell BH, Mikita S, Anderson A, Hallinan ZP and Forrest A. Informed consent in clinical research: Consensus recommendations for reform identified by an expert interview panel. *Clinical Trials* 2015, Vol. 12(6) 692–695.

L'informazione efficace

I requisiti fondamentali del consenso informato sono: 1) l'offerta di una informazione circostanziata da parte del personale di ricerca; 2) la cura della relazione tra personale di ricerca e potenziale partecipante; 3) la comprensione della informazione; 4) la libertà decisionale e la capacità decisionale.

Il consenso informato deve essere un processo che inizia con il primo contatto con il partecipante potenziale e prosegue durante tutto lo studio fino alla sua fine. L'obiettivo è di dare ai potenziali partecipanti informazioni adeguate relativamente allo studio e alle procedure perché essi possano continuare a essere partecipi. Secondo il Regolamento Europeo⁵, le informazioni *“devono essere fornite in occasione di un colloquio preliminare con un membro del gruppo di sperimentazione adeguatamente qualificato”*. Inoltre, *“al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato è concesso un periodo di tempo adeguato affinché possa soppesare la sua decisione di partecipare alla sperimentazione clinica”*.

L'informazione è finalizzata non a colmare l'inevitabile differenza di conoscenze tecniche tra ricercatore e paziente, ma a porre un soggetto nella condizione di esercitare correttamente i propri diritti e di esprimere quindi una volontà che sia effettivamente tale; in altri termini porlo in condizioni di scegliere: *“le informazioni fornite consentono al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato di comprendere:*

- i. *la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione clinica,*
- ii. *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,*
- iii. *le condizioni in base alle quali è condotta la sperimentazione clinica, compresa la durata prevista della partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica;*
- iv. *i possibili trattamenti alternativi, comprese le misure di follow-up qualora la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sia sospesa.”*⁵

Il possibile partecipante deve essere informato che dalle indagini previste dallo studio potrebbero emergere risultati "inattesi" o "incidentali", quali la presenza di altre malattie oltre a quella già nota o la predisposizione a svilupparle. In questo caso l'individuo deve essere messo in grado di decidere se desidera esserne informato in ogni caso o solo quando ciò possa comportargli possibili benefici in termini di terapia o prevenzione, oppure possa essergli utile ai fini della scelta riproduttiva. Nel caso il riscontro "inatteso" emerga da un'analisi genetica e comporti la possibilità che parenti o discendenti siano parimenti affetti, il soggetto deve essere informato che il suo "diritto di non sapere" potrebbe avere dei limiti. Il Garante per la protezione dei dati personali ha infatti stabilito che gli esiti di test e di screening genetici, nonché i risultati delle ricerche qualora comportino per l'interessato un beneficio concreto e diretto per terapia, prevenzione o consapevolezza nelle scelte riproduttive, debbano essere comunicati al medesimo interessato anche nel rispetto della sua dichiarazione di volontà di conoscere o meno tali eventi e, ove necessario, con un'appropriata consulenza genetica. Si rammenta d'altra parte che il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomanda che *“Le persone che si sottopongono al test devono, inoltre, essere informate che i risultati dell'analisi possono avere importanti implicazioni per i loro familiari e che, in questo caso, è opportuno, in certe circostanze doveroso, consentire a quest'ultimi, con le dovute cautele e modalità, di venirne a conoscenza”*. (Documento del 17 marzo 2016 in tema di "Gestione degli incidental findings nelle indagini genomiche").

L'informazione è 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 bisognoso

⁵Regolamento (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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014; L-158:1-76.

di maggiori cautele: *“durante il colloquio è 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.”*⁵

Lo scopo del consenso informato è di rispettare l'autonomia dei partecipanti potenziali nel prendere le decisioni relativamente alla propria salute, fornendo loro informazioni *“esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili”*.⁵

Il processo del consenso informato deve assicurare che le decisioni prese da parte dei partecipanti nell'ambito di uno studio siano sempre esenti da qualsiasi coercizione: *“i soggetti non hanno subito alcun indebito condizionamento, anche di natura finanziaria, per partecipare alla sperimentazione clinica”*.⁵

Durante questo processo è importante che il riscontro e la comunicazione tra il partecipante e il gruppo di ricerca siano continui. Quando il partecipante potenziale mostri interesse a ricevere informazioni ulteriori (oltre a quelle, comunque esaustive, che devono essere fornite di base), il team di ricerca è tenuto a fornirle con l'aiuto, se necessario, anche di professionisti con esperienze mediche multidisciplinari.

Quando lo studio è terminato i pazienti dovrebbero essere informati sui risultati e su quale intervento sia stato loro assegnato, incluso l'eventuale placebo.

Il processo per arrivare al consenso informato

Il processo per arrivare alla raccolta del consenso deve soddisfare alcuni requisiti:^{6,7,8}

- essere basato su uno **scambio comunicativo continuo e interattivo** tra il partecipante alla ricerca e i ricercatori, che viene avviato al momento della valutazione iniziale della eventuale partecipazione allo studio e continua fino al completamento dello studio. In molte situazioni è lo **scambio verbale nel corso di una discussione aperta e trasparente** che sarà centrale nel facilitare la decisione del potenziale partecipante. Tale discussione deve sempre accompagnare la presentazione del documento scritto che viene fornito;
- **rendere chiaro che la scelta in gioco è libera, volontaria e senza conseguenze** per la qualità dell'assistenza o della cura (che sono sempre garantite) e che la scelta è sempre rivedibile e revocabile;
- non essere un processo adottato rigidamente qualsiasi sia il protocollo di studio, ma **essere adattato agli effettivi rischi e benefici di ciascun protocollo**, evitando di sommergere i partecipanti con moduli informativi inutilmente lunghi e complessi, invece di fornire in modo sintetico le informazioni veramente rilevanti ai fini della comprensione dello studio proposto;
- essere **adattato ai particolari bisogni** di ciascun singolo partecipante allo studio (ad es. competenze ed esperienze, *health literacy*, comprensione della lingua, presenza di disabilità, ecc.);
- **la persona che raccoglie il consenso deve essere adeguatamente preparata** per comunicare le informazioni relative allo studio e rispondere adeguatamente a esigenze e preoccupazioni dei partecipanti;
- **il linguaggio utilizzato** deve essere comprensibile, non equivoco, personalizzato, contestualizzato. Nel caso di persone che non capiscono bene l'italiano bisogna prevedere la presenza di qualcuno (ad esempio un mediatore culturale) in grado di tradurre e presentare lo studio tenendo conto anche delle differenze culturali;

⁶ Lentz J, Kennett M, Perlmutter J, Forrest A. Paving the way to a more effective informed consent process: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials* 49 (2016) 65–69.

⁷ Health Research Authority. *Guidance on applying a proportionate approach to the process of seeking consent v1.01 2017*

⁸ The AHRQ Informed Consent and Authorization Toolkit for Minimal Risk Research. September 2009, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. AHRQ Pub. No. 09-0089-EF. <http://www.ahrq.gov/fund/informedconsent/>.

- la discussione tra team di ricerca e partecipante deve svolgersi in un **luogo appropriato e privato**, a meno che il partecipante non voglia coinvolgere altre persone (amici, familiari);
- assicurare che **gli elementi chiave dello studio vengano rivisti puntualmente** e discussi;
- **avvalersi di diversi strumenti** anche telematici per facilitare la piena comprensione da parte del partecipante;
- **documentare l'effettiva comprensione** da parte del partecipante, attraverso domande mirate a capire se gli aspetti essenziali siano stati effettivamente compresi oppure chiedendo al partecipante di illustrare quanto ha compreso;
- **garantire a ciascun partecipante il tempo appropriato per decidere se partecipare o meno**, anche tenendo in considerazione alcuni fattori che possono influenzare la quantità di tempo necessaria, quali: il tipo di ricerca (più è complesso o interventistico lo studio, più lungo sarà il tempo necessario per arrivare ad una decisione consapevole), il contesto della ricerca (mentre ad esempio per studi in situazioni di emergenza è necessaria una decisione immediata, in altri casi è necessario un tempo lungo, soprattutto quando soggetti appartenenti a gruppi vulnerabili siano stati appena informati di problemi di salute precedentemente non noti), le specifiche caratteristiche dei partecipanti (è sempre necessario prendere in considerazione i modi di pensare, la convenienza e il benessere dei partecipanti);
- **concludersi con la firma da parte di entrambe le parti in gioco del documento di consenso. Se il soggetto non è in grado di scrivere, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi**, alla presenza di almeno un testimone imparziale. In tal caso il testimone appone la propria firma e la data sul documento del consenso informato;
- in situazioni selezionate da valutare caso per caso, per facilitare la partecipazione di tutti i pazienti potenzialmente interessati si può ricorrere a strumenti telematici interattivi per il processo di informazione al paziente e/o per la raccolta del consenso.

Operativamente Il processo si può articolare come segue ^{9,10}:

- un primo colloquio di presentazione dello studio, finalizzato a fornire al paziente gli elementi informativi necessari a consentire una comprensione degli aspetti centrali dello studio. Il colloquio dovrà essere tenuto da un membro del gruppo di ricerca adeguatamente preparato, in un ambiente atto ad assicurare la *privacy*, utilizzando gli strumenti più utili (informazione sintetica, strumenti multimediali, schematizzazioni dello studio, ecc.) a consentire la piena comprensione anche in ragione delle caratteristiche della persona, attraverso informazioni esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili. **In questa occasione verranno consegnati alla persona scheda informativa e modulo del consenso informato.**

In questo primo colloquio dovranno essere presentati e discussi gli aspetti più rilevanti dello studio e, in particolare:

- **lo scopo**: perché il ricercatore sta portando avanti lo studio (cosa si aspetta di trovare) e perché si chiede alla persona di partecipare;

⁹ UCSF. Office of Ethics and compliance. Quick Guide: How to Consent, Assess Comprehension, and Document Informed Consent for Clinical Research, 2016

¹⁰ 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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014;L-158:1-76, art. 29.

- **le caratteristiche dello studio:** spiegare gli aspetti sperimentali, la randomizzazione ove prevista, le procedure e le visite;
- **le alternative:** spiegare quali opzioni assistenziali alternative ha la persona, enfatizzando la volontarietà della partecipazione;
- **i potenziali rischi:** spiegare quali sono i rischi più frequenti se noti, se vi sono rischi gravi o ignoti, come questi verranno gestiti, informare su eventuali criticità (ad esempio che si prevede una lunga durata di partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, gli eventuali viaggi necessari, ecc.);
- **i potenziali benefici:** informare sui benefici per la persona e quelli per la comunità; è necessario essere trasparenti sul fatto che in gran parte dei casi i benefici saranno per pazienti futuri e non per coloro che accettano di partecipare allo studio;
- **a chi porre eventuali domande successivamente:** fornire indicazioni su chi può essere contattato per ottenere informazioni aggiuntive o nel caso insorgano problemi nel corso della sperimentazione;
- **i diritti e le garanzie riconosciuti al soggetto,** 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, e il diritto alla tutela dei dati e della privacy; pur non essendo ammissibili incentivi o benefici finanziari per la partecipazione alla sperimentazione, ai partecipanti può essere riconosciuto il rimborso per spese di trasferta o altro legati alla sperimentazione, il diritto di avvalersi di polizza assicurativa in caso di danni derivanti dalla sperimentazione.

Alla fine del colloquio è importante sincerarsi che la persona abbia compreso, chiedendole di riferire quanto ha capito.

In caso di sperimentazioni minimamente invasive, che non presuppongono rischi superiori a quelli attesi nell'assistenza standard, la raccolta del consenso può essere effettuata nel corso del primo colloquio, a condizione naturalmente che il paziente dimostri di aver compreso le caratteristiche dello studio e dichiari di avere acquisito tutti gli elementi per poter scegliere;

- un intermezzo di tempo ragionevole perché la persona o il suo rappresentante legalmente designato possano arrivare alla decisione, anche attraverso il confronto con terzi, quali familiari, il proprio medico, altre figure di riferimento, associazioni di pazienti (anche per essere informati di eventuali altre sperimentazioni in corso di potenziale interesse);
- un incontro successivo utile a fornire eventuali chiarimenti ulteriori e finalizzato a raccogliere l'espressione del consenso da parte della persona partecipante o del suo rappresentante legale con acquisizione della firma sul documento di espressione del consenso (eventualmente utilizzando strumenti alternativi se la persona non è in grado di leggere e/o scrivere, ma alla presenza di un testimone). In questa occasione verranno consegnati alla persona copia dei documenti di consenso relativi allo studio. Durante questo incontro dovranno essere firmati da sperimentatore e paziente, nel caso di un consenso allo studio:
 - il modulo di consenso informato,
 - il modulo del consenso al trattamento dei dati,
 - informativa e modulo per il consenso informato alla raccolta, conservazione e successivo utilizzo di materiali biologici umani per altri studi, se viene contemplata la raccolta dei campioni biologici a tale scopo.

Dovranno anche essere dichiarate le modalità per avere accesso agli esiti e ai risultati della sperimentazione, al termine di questa;

- disponibilità successiva a confrontarsi con la persona partecipante allo studio continuativamente per qualsiasi esigenza, programmando anche momenti di incontro periodici.

Gli strumenti

Gli strumenti utilizzati per informare i potenziali partecipanti devono anch'essi rispondere ad alcuni requisiti:

- è necessario **dare le informazioni in modo sintetico**, fornendo gli elementi più rilevanti (natura dello studio, senso e rilevanza della ricerca, cosa significa essere randomizzati o ricevere un placebo nel caso di trial clinici controllati randomizzati, quali sono i rischi e i possibili benefici, le finalità scientifiche o di valutazione di un nuovo prodotto dello studio, quali sono le aree di incertezza, quali sono i risultati attesi, da chi è sponsorizzato lo studio, se ci si impegna a rendere noti i futuri risultati dello studio), evitando dettagli tecnici non necessari che possono ridurre la capacità di reale comprensione;
- il livello di dettaglio delle informazioni da fornire al paziente deve essere **commisurato al bisogno di informazione del singolo paziente, alla natura e alla complessità della ricerca** e agli aspetti etici posti da quel particolare studio.
- si può eventualmente **predisporre la nota informativa con una parte principale**, che contenga tutti gli elementi necessari a consentire al paziente di prendere una decisione consapevole e **una appendice di supporto** con ulteriori informazioni (ad esempio note aggiuntive su aspetti più operativi quali i tempi delle visite, eventuale rimborso delle spese di viaggio, la confidenzialità dei dati, le procedure per negare il consenso nel corso della sperimentazione, ecc.);
- è necessario **fare attenzione a come le informazioni vengono veicolate**, sia riguardo al linguaggio utilizzato che ad aspetti quali impaginazione e formato (utilizzare caratteri di stampa facilmente leggibili). Nel caso di partecipanti che non comprendano adeguatamente la lingua italiana può essere necessario avvalersi di materiale tradotto. Usare una terminologia chiara e facilmente comprensibile, evitando, per quanto possibile, il linguaggio tecnico-specialistico e l'uso di termini in lingua straniera (esempio *follow-up, compliance, safety, target, outcome*, ecc.), come anche acronimi e sigle;
- preferibilmente **strutturare il documento dialogicamente**, per domande e risposte, per facilitarne la lettura e indirettamente incoraggiare l'interazione e la relazione.

Come raccomandazioni generali, si sottolinea l'utilità di far rivedere la nota informativa, prima della sua adozione, a un gruppo di persone esterne al gruppo di ricerca (pazienti e/o altri cittadini), per verificarne l'effettiva comprensibilità. Si evidenzia, inoltre, che le note informative scritte non rappresentano sempre lo strumento migliore per veicolare le informazioni necessarie a supportare il consenso informato. Altri strumenti multimediali o non scritti (quali video, cartoni, animazioni, infografiche, opuscoli o audio) possono a volte essere appropriati, per affiancarsi alla tradizionale nota informativa scritta. Spesso il fattore più importante è proprio la conversazione verbale tra i membri del team di ricerca e il potenziale partecipante allo studio.

Negli Allegati da 1 a 4 vengono riportati i contenuti che devono essere previsti nei modelli per la raccolta del consenso e l'assenso informato in diverse situazioni.

La formazione

Per raccogliere il consenso in modo efficace, fornendo al paziente le informazioni in maniera tale da metterlo/la nella condizione di poter scegliere in modo libero e informato, sono necessarie competenze specifiche da parte di chi è deputato a tale funzione. Sono quindi auspicabili momenti e percorsi formativi degli sperimentatori coinvolti.

Il Comitato Etico ha il compito di verificare l'adeguatezza del processo di acquisizione del consenso informato, inclusa l'adeguata programmazione del percorso di comunicazione.

Il consenso informato in ambiti specifici o popolazioni vulnerabili

Sperimentazione clinica che prevede la raccolta dei campioni biologici

Il percorso informativo¹¹ a tappe descritto in precedenza è a maggior ragione necessario nel caso in cui la sperimentazione clinica preveda la raccolta dei campioni biologici, affinché la persona, cui si propone di biobancare campioni biologici e dati, possa comprendere ed eventualmente approfondire prima di scegliere.

In proposito occorre fare riferimento anche alle linee di indirizzo previste dall'articolo 1 comma 1 lettera b, Decreto Legislativo 14 maggio 2019 n. 52, che definiranno criteri omogenei per l'utilizzo dei campioni biologici, tenendo conto delle modalità di accesso e di acquisizione del consenso del paziente sull'uso successivo del campione prelevato, al fine di favorire l'utilizzo a scopo di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche o a qualunque altro titolo detenuto (in preparazione a cura dell'Istituto Superiore di Sanità).

In questo processo di scelta informata deve essere privilegiata la presenza di una biobanca, intesa come struttura di servizio presso un'istituzione pubblica o privata, che nel pieno rispetto dei diritti dei soggetti coinvolti garantisce e gestisce, secondo comprovati standard di qualità, la raccolta, la conservazione e l'eventuale distribuzione di materiali biologici umani e delle informazioni collegate per ricerca e/o diagnosi future.

A questo scopo deve essere prevista la presenza di personale sanitario formato e competente nell'ambito del *biobanking* a supporto del processo informativo così come è auspicabile la presenza di responsabili della biobanca a fianco dell'équipe clinica nella verifica e nella somministrazione dei consensi. Quando ciò non sia realizzabile, si deve prevedere l'inserimento dei contatti del responsabile della biobanca nel modulo di consenso informato.

Sintesi dei contenuti informativi da prevedere:

- Motivazione, scopo e natura del *biobanking* di ricerca proposto;
- Correlazione tra l'eventuale patologia del soggetto e il *biobanking*;
- Diritti e responsabilità dei soggetti e implicazioni della partecipazione;
- Natura e modalità del prelievo/raccolta;
- Benefici e rischi;
- Gestione dei dati e della loro protezione;
- Regole di accesso e di trasferimento dei dati e dei campioni;
- Restituzione e uso dei risultati;
- Nominativi e contatti a cui riferirsi.

¹¹ Il percorso informativo viene ben descritto nel documento "Per una buona pratica del consenso informato nella sperimentazione clinica" presentato da Uniamo; qui si riportano in sintesi le peculiarità relative al consenso informato per la raccolta del materiale biologico: si veda inoltre **nell'allegato 5** la sintesi documento "Per una buona pratica del *biobanking* di ricerca" preparato dal gruppo di lavoro Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) di BBMRI.it, nodo nazionale di BBMRI-ERIC -infrastruttura di ricerca europea del biobanking e delle risorse biomolecolari

Il Comitato Etico è garante della correttezza del processo di *biobanking* di ricerca proprio attraverso il suo verificare ed esigere che tutta la filiera, dalla raccolta del materiale, alla sua distribuzione e alla sua conservazione durante lo svolgimento dello studio, rispetti sia i requisiti ELSI (*Ethical, Legal and Social Implications*) che quelli di qualità. Centrale è la qualità del campione da cui si svilupperà la ricerca, in quanto essa determina la qualità del dato scientifico stesso.

È compito del Comitato Etico verificare quale è la struttura che prende in custodia il materiale per il tempo richiesto dallo studio clinico e dopo il termine dello stesso. Laddove non esista ancora una biobanca di ricerca istituzionale, il Comitato Etico dovrebbe monitorare gli studi basati sui materiali biologici affinché i requisiti ELSI del processo siano rispettati. Dovrebbe inoltre orientare e supportare l'istituzione a centralizzare la raccolta e conservazione dei materiali biologici per scopi di ricerca e affiancare il ricercatore nel processo di passaggio dalla raccolta di campioni finalizzata a uno specifico progetto alla biobanca di ricerca, al servizio anche di studi specifici.

Come anticipato a pagina 7, la sperimentazione clinica che prevede raccolta di campioni biologici necessita di un'informativa e di un modulo per il consenso informato alla raccolta, conservazione e utilizzo dei materiali biologici residuo per scopi di ricerca.

Sperimentazione clinica che prevede il coinvolgimento di minori

Prima di chiedere il consenso informato per la partecipazione di un minore a una sperimentazione clinica, è necessario verificare che siano soddisfatte alcune condizioni di base¹²:

- la sperimentazione clinica è finalizzata a studiare trattamenti per una condizione clinica che colpisce solo i minori oppure la sperimentazione clinica è essenziale in 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;
- la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica di cui soffre il minore interessato o è di natura tale da poter essere effettuata solo su minori;
- vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al minore interessato un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati, oppure determinati benefici alla popolazione rappresentata dal minore interessato, comportando per quest'ultimo solo un rischio e un onere minimi rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione;
- le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio e il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati.

Per quanto concerne il consenso informato:

- secondo il codice civile, la responsabilità genitoriale è esercitata da entrambi i genitori a meno che uno dei due sia morto, decaduto o sospeso dalla responsabilità genitoriale. Pertanto, il consenso deve essere ottenuto da entrambi i genitori (anche se separati, divorziati o non conviventi) o dal rappresentante legalmente designato. Nel caso in cui uno dei due sia assente per lontananza, o

¹² 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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014; L-158:1-76, art. 29.

impedimento o sua incapacità, che rende impossibile praticare la patria responsabilità genitoriale, è sempre preferibile raccoglierne la delega con allegata copia del documento di identità. Ove ciò non fosse possibile il genitore presente autocertifica la condizione di lontananza o impedimento dell'altro genitore e tale modulo deve essere conservato insieme al consenso informato. Nel caso di disaccordo tra i genitori la decisione viene rimessa al giudice, quindi il medico non può procedere all'atto sanitario a meno che non ricorra lo stato di necessità; nel caso di opposizione di entrambi i genitori, il medico valuta se sia indispensabile l'atto sanitario e segnala il caso alla Procura della Repubblica per la valutazione al tribunale per i minorenni;

- il minore è soggetto di diritti e di libertà personali e quindi il genitore non è il garante esclusivo della salute del figlio: il minore in grado di comprendere e di esprimere una decisione consapevole deve essere informato e coinvolto nel processo di decisione con modalità adeguate alla sua maturità intellettuale, esprimendo il proprio assenso. Gli sperimentatori o i membri del gruppo di sperimentazione qualificati o esperti nel trattare con minori devono quindi informare i minori in una forma adeguata alla loro età e maturità intellettuale, predisporre una nota informativa ad hoc e raccogliere l'assenso del minore ove possibile in relazione al livello di sviluppo;
- le modalità di informazione del bambino dovranno essere differenziate a seconda della fascia di età. In particolare, processo e strumenti informativi dovranno essere diversi per i bambini fino agli 11 anni rispetto ai cosiddetti "minori maturi" dai 12 anni fino al compimento del 18° anno¹³. Tale soglia di età deve, tuttavia, essere considerata come indicativa: la sola età anagrafica non è infatti un criterio sufficiente, per decidere se un minore è maturo o meno. Sarà, quindi, responsabilità dello sperimentatore valutare il grado di maturità caso per caso, in ragione delle specifiche caratteristiche del minore al quale viene proposta la partecipazione;
- secondo il Regolamento Europeo¹⁴ il desiderio esplicito di un minore che sia in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni fornite, di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsi in qualsiasi momento dalla medesima deve essere rispettato dallo sperimentatore. Questo principio è largamente riconosciuto, anche se talvolta non è facile stabilire se sia opportuno il rispetto assoluto dell'opinione del minore e quale peso dare ad eventuali posizioni diverse del minore rispetto ai genitori. È sicuramente necessario, in caso di disaccordo tra genitori/rappresentante legale e minore "maturo", che lo sperimentatore faccia tutti gli sforzi per raggiungere un accordo. La decisione su come comportarsi nel caso in cui un accordo non venga raggiunto dovrà essere il frutto di una valutazione ponderata di diversi elementi, quali le specifiche caratteristiche della sperimentazione proposta, anche in ragione della particolare situazione clinica del minore. Ove opportuno, ci si potrà anche avvalere del contributo di uno specialista per la valutazione del grado di maturità del minore;
- il percorso informativo, nel caso di sperimentazione su minori, deve tenere conto del fatto che devono essere coinvolti più attori. Nel caso del minore "maturo" appare opportuno che il percorso informativo coinvolga fin dall'inizio contestualmente genitori/rappresentante legale e il minore, in modo da consentire a tutti di essere informati e di formarsi una opinione. Nel caso invece del bambino che viene ritenuto non in grado di formarsi una opinione propria, è opportuno fornire al bambino la nota informativa che gli/le consenta di capire cosa avverrà, solo dopo che i genitori/rappresentante legale abbiano dato il loro consenso alla partecipazione;

¹³ Secondo l'art. 315bis del Codice Civile il figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici, e anche di età inferiore ove capace di discernimento, ha diritto di essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano.

¹⁴ 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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014; L-158:1- 76, art. 29.

- qualora il minore raggiunga la maggiore età nel corso di una sperimentazione clinica è obbligatoria l'acquisizione dello specifico consenso informato affinché il soggetto possa continuare a parteciparvi.

Sperimentazione clinica su adulti che non sono in grado di dare il consenso

Valutazione della capacità di dare il consenso informato

Le definizioni di “capacità” e “competenza”, nonché le modalità per una loro quantificazione sono oggetto di dibattito e di una letteratura molto vasta.

Senza entrare nel merito di tale problematica, e limitandosi ad alcune note operative, in generale si può affermare che la capacità di dare il proprio consenso informato si basa su abilità dimostrate in quattro principali domini¹⁵:

1. *la capacità di manifestare la propria scelta*: può essere considerato un pre-requisito essenziale; se manca non occorre considerare le altre capacità;
2. *la comprensione delle informazioni fornite*: le informazioni da comprendere riguardano la natura della malattia del paziente, la tipologia e gli obiettivi del trattamento proposto, i suoi possibili rischi e benefici, e i benefici e rischi degli approcci alternativi, ivi compresa la possibilità di non curarsi;
3. *la capacità di dare un giusto peso alla situazione e alle sue possibili conseguenze*: differisce dalla comprensione, in quanto, ad esempio, un soggetto potrebbe comprendere caratteristiche e conseguenze della patologia, ma non valutare adeguatamente il fatto che lui stesso sia malato e che le informazioni siano rilevanti per il suo stato;
4. *la capacità di utilizzare razionalmente le informazioni fornite per prendere una decisione*: Il soggetto dovrebbe essere in grado di elaborare un procedimento logico comprendente le seguenti tappe: 1) focalizzare il problema; 2) considerare le opzioni; 3) immaginare le conseguenze; 4) stimare la probabilità che le conseguenze si verifichino; 5) valutare la desiderabilità delle conseguenze sulla base della propria scala di valori; 6) decidere.

Queste capacità si riferiscono al modo con cui si effettua la scelta, non alla sua natura: il fatto che il soggetto effettui una scelta giudicata saggia dalla maggior parte delle persone non è un requisito sufficiente per considerare il soggetto come competente. Non ci si deve, quindi, basare solo su un criterio di “correttezza” della scelta. Tuttavia, ciò non significa che la qualità della scelta del soggetto non sia rilevante nel giudizio sulla competenza. Non si devono, infatti, completamente ignorare le conseguenze della scelta: a fronte di scelte che espongono a rischi e a probabili danni, l'operatore si deve interrogare sul fatto che tali scelte siano realmente libere e consapevoli.¹⁴

Le capacità sopra definite possono essere alterate, tra l'altro, a causa di particolari condizioni mediche o malattie, tra cui patologie croniche, farmaci o alterazione dello sviluppo cognitivo. L'incapacità può essere temporanea o permanente, in relazione alla specifica condizione. La capacità di dare il proprio consenso è un continuum: non è circoscrivibile alle due sole condizioni di presenza o assenza. Una persona può infatti avere una alterazione dello stato cognitivo, ma ciò può non comportare direttamente che quella stessa persona non abbia capacità sufficienti per decidere se partecipare o meno a uno studio clinico. È, quindi, opportuno utilizzare strumenti adatti a cercare di valutare la capacità dei potenziali candidati di manifestare il proprio consenso allo studio. Lo strumento di screening varierà in ragione dell'obiettivo dello studio: ad esempio uno studio mirato a escludere coloro che hanno alterazioni cognitive di qualsiasi grado oppure uno studio che è mirato a persone con alterazioni cognitive ed è quindi necessario capire chi non è in grado di esprimere il proprio consenso. Nel primo caso lo strumento di screening potrà essere breve, nel secondo dovrà essere

¹⁵New York State Task Force on Life and the Law. Report and Recommendations for research with human subjects who lack consent capacity. January 2014

molto più dettagliato. In ogni caso è preferibile fare riferimento a strumenti di screening già sviluppati e validati.

Condizioni perché possa essere condotta la sperimentazione su soggetti incapaci (adulti o minori)

Nel valutare benefici e rischi di ricerche che si rivolgono a persone che non sono nelle condizioni di manifestare il proprio libero consenso informato, è necessario bilanciare due diverse esigenze: proteggere i diritti e il benessere di soggetti che a causa della patologia di cui soffrono hanno perso, o non hanno mai avuto, la capacità di maturare ed esprimere una decisione consapevole, e garantire allo stesso tempo la possibilità di eseguire attività di ricerca in grado di identificare trattamenti efficaci a prevenire e trattare le patologie di cui soffrono tali persone. Sottrarre questi pazienti alla sperimentazione clinica significherebbe ridurre la speranza che possano avere benefici diretti dalla sperimentazione e impedire che le terapie possano essere migliorate per pazienti futuri¹⁶.

Secondo il Regolamento Europeo 536/2014, nel rispetto anche dei principi della Convenzione di Oviedo, nel caso di soggetti incapaci che non hanno fornito o rifiutato di fornire il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è legittima esclusivamente se sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni¹⁷:

- la sperimentazione clinica è direttamente associata a una condizione clinica da cui il soggetto è affetto;
- è essenziale che la sperimentazione clinica sia eseguita su tali soggetti incapaci e non è possibile ottenere dati di validità analoga su persone in grado di fornire il loro consenso informato o con altri metodi di ricerca;
- vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi:
 - al soggetto incapace un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati;
 - oppure
 - 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;
- 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.

Analoghe condizioni sono stabilite in documenti di indirizzo di livello internazionale e nella normativa nazionale riguardante la sperimentazione clinica (si veda, per esempio, l'art. 5 del Decreto Legislativo 24 giugno 2011, n. 3¹⁸).

¹⁶Comitato 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. 16 ottobre 2012.

¹⁷Regolamento (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. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea 27 maggio 2014;L-158:1-76.

¹⁸Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana – Serie generale 9 agosto 2003 n.184 , suppl. ord. 130:35-52.

La valutazione del rischio

Per persone incapaci che vengono incluse in una sperimentazione senza poter esprimere direttamente il proprio consenso, è importante valutare con attenzione gli aspetti etici della partecipazione a studi che comportano un rischio superiore al “minimo”. In genere per “rischio minimo” si intende il rischio associabile a un prelievo di sangue oppure a rischi di entità un poco maggiore, ma meno probabili.¹⁹ Tuttavia, in letteratura si trovano varie definizioni. Per esempio, nel Protocollo addizionale alla Convenzione del Consiglio d'Europa sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina relativo alla ricerca biomedica del Consiglio d'Europa²⁰ “si assume che la ricerca presenti un rischio minimo se, in considerazione della natura e delle dimensioni dell'intervento, ci si aspetta che ne derivi, al massimo, un impatto negativo sulla salute della persona interessata molto ridotto e temporaneo”. Nel *Code of Federal Regulations* statunitense un rischio è definito “minimo” se “la probabilità e l'entità del danno o del disagio che ci si attendono dalla ricerca non sono superiori a quelli ordinariamente incontrati nella vita quotidiana o durante l'esecuzione di test fisici o fisiologici routinari”. Anche altri documenti e normative fanno riferimento alle situazioni ordinarie della vita quotidiana o a test routinari. Sotto il profilo teorico, tali definizioni sono assolutamente condivisibili. Sotto il profilo operativo, tuttavia, esse sollevano difficoltà. Per esempio, in molte nazioni, l'incidente stradale è la prima causa di morte per gli adolescenti. Il rischio di incidente stradale può essere considerato un rischio “ordinariamente incontrato nella vita quotidiana”, ma la sua probabilità può essere inammissibile per una sperimentazione clinica.

Poiché il rischio minimo accettabile varia in ragione dei benefici attesi, è necessario procedere a una valutazione del rischio caso per caso. Un esempio a tale proposito è quello delle raccomandazioni del Department of Health del New York State (*New York State Task Force on Life and the Law, 2014*)²¹ mirate a identificare criteri espliciti per proporre il coinvolgimento di soggetti incapaci nelle sperimentazioni cliniche.

Chi può prestare il consenso

Per le persone incapaci di esprimere un valido consenso, il Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211²² e il Regolamento Europeo 536/2014 (così come tutti principali documenti di indirizzo, quali, ad esempio, la

¹⁹The Royal College of Physicians. Research on Healthy Volunteers. Journal of the Royal College of Physicians of London 1986;20:3-17.

²⁰Protocollo addizionale alla Convenzione del Consiglio d'Europa sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina relativo alla ricerca biomedica. 25 gennaio 2005.

²¹ New York State Task Force on Life and the Law 2014.

https://www.health.ny.gov/regulations/task_force/docs/report_human_subjects_research.pdf

Secondo queste raccomandazioni possono essere considerate per l'approvazione le seguenti tipologie di studio:

- studi a rischio minimo che non hanno una prospettiva di beneficio diretto per il paziente, ma sono mirati a promuovere conoscenza scientifica su una condizione medica che colpisce la popolazione in studio e i cui rischi sono ragionevoli in relazione alla importanza della ricerca per i futuri pazienti;
- studi che comportano un minimo rischio aggiuntivo rispetto al cosiddetto “rischio minimo” ed una prospettiva di beneficio diretto per il paziente possono essere accettabili solo a condizione che i rischi siano ragionevoli rispetto ai benefici potenziali e se il rapporto rischio-beneficio è favorevole per i partecipanti;
- studi che comportano un minimo rischio aggiuntivo rispetto al cosiddetto “rischio minimo” in assenza di una prospettiva di beneficio diretto per il paziente, a condizione che la ricerca sia di vitale importanza per la comprensione ulteriore della eziologia, della prevenzione, della diagnosi, della fisiopatologia, del trattamento di una condizione o di una malattia che interessa la popolazione in studio e i rischi siano ragionevoli in relazione alla importanza vitale della ricerca;
- studi che comportano un rischio aggiuntivo più che minimo rispetto al cosiddetto “rischio minimo” e una prospettiva di beneficio diretto per il paziente, a condizione che i rischi siano ragionevoli rispetto ai benefici potenziali ed il rapporto rischio-beneficio sia favorevole per i partecipanti;
- studi che comportano un rischio aggiuntivo più che minimo rispetto al cosiddetto “rischio minimo” in assenza di una prospettiva di beneficio diretto per il paziente a condizione che il paziente abbia espresso una direttiva anticipata.

²²Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana – Serie generale 9 agosto 2003 n.184 , suppl. ord. 130:35-52.

Dichiarazione di Helsinki della *World Medical Association*²³ e la Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la Biomedicina del Consiglio d'Europa²⁴) individuano nella figura del rappresentante legalmente designato la persona che dovrà essere coinvolta nel processo informativo e dalla quale dovrà essere raccolto il consenso informato. Fa eccezione il caso di sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza (art. 35) ove è possibile acquisire il consenso informato dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione, rispettando però tutta una serie di condizioni (vedi successivamente).

Operativamente, bisognerà in primo luogo accertarsi se sia stato precedentemente individuato o meno il rappresentante legale e se non sussistano situazioni di urgenza che non consentano di ricorrere a queste figure per la richiesta del consenso informato.

Nel caso di persona per la quale vi siano evidenze di ridotta capacità di esprimere il consenso, e che sia priva di una rappresentanza legale, si pone, per il medico/ricercatore, un compito arduo: occorrerebbe cercare di "misurare" la capacità. Ciò apre un duplice problema:

- 1) Occorrerebbe adottare uno strumento adeguato per la misurazione (es.: test o questionario validato). È, però, evidente quanto sia problematico quantificare con punteggi situazioni altamente complesse quali la capacità di manifestare scelte consapevoli.
- 2) Nel caso di persona giudicata incapace, il medico/ricercatore avrebbe, a norma di legge, due sole alternative:
 - a. chiedere la nomina di un rappresentante legalmente valido (che è procedura lunga, complessa e che solleva molteplici problematiche):
 - b. escludere la persona dalla sperimentazione (privandola, così, dei possibili benefici associati alla sperimentazione stessa).

Purtroppo, ad oggi, il problema è irrisolto.

Se il rappresentante legale esprime parere favorevole alla partecipazione allo studio, il soggetto, anche incapace di comprendere pienamente, deve essere informato, per quanto ha possibilità di comprendere, prima dell'inizio dello studio. Se il soggetto si oppone alla partecipazione, il suo parere non può essere ignorato, anche nel caso di interdizione e di presenza di un legale rappresentante. È infatti da più parti raccomandata la pratica del "doppio consenso" anche per i soggetti per i quali è presente il rappresentante legale. Per un approfondimento su rappresentanza legale e amministrazione di sostegno si rimanda all'allegato 6.

Sperimentazioni in condizioni di emergenza

Le situazioni che rientrano nella definizione di emergenza-urgenza coincidono con quelle che prevedono decisioni di intervento in finestre temporali incompatibili con la possibilità di una comunicazione con la/il paziente e/o con il ricorso a una sua rappresentanza legalmente valida. Tra queste vi sono, ad esempio, le attività di ricerca in pazienti ricoverati in rianimazione oppure le attività di ricerca in pazienti che arrivano al Pronto Soccorso/Dipartimento di emergenza in stato di incoscienza a causa di una grave patologia sistemica.

In questi casi il Regolamento 536/2014 (art. 35) prevede che sia possibile acquisire il consenso informato e fornire le informazioni relative alla sperimentazione dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione a condizione che si verifichi quanto segue:

²³World Medical Association. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the (...) 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

²⁴Consiglio d'Europa. Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina. 4 aprile 1997

- 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 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.

In seguito all'intervento, bisognerà cercare di ottenere il consenso informato per proseguire la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica. Le informazioni in merito alla sperimentazione clinica dovranno essere fornite in conformità ai seguenti requisiti:

- a. per quanto riguarda i soggetti incapaci e i minori, lo sperimentatore cerca di ottenere il consenso informato dal suo rappresentante legalmente designato senza indebito ritardo e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato;
- b. *per quanto riguarda gli altri soggetti, lo sperimentatore cerca di ottenere senza indebito ritardo il consenso informato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente designato,, e le informazioni....., sono fornite quanto prima al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato,* Ai fini della lettera b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Sperimentazione su partecipanti appartenenti a minoranze culturali e religiose

Come già sottolineato, le sperimentazioni sull'uomo pongono in definitiva la questione seguente: come sperimentare, rispettando le persone nella loro autonomia e come proteggerle nelle loro vulnerabilità?

Le risposte chiamano in causa diversi aspetti che meritano attenzione e vigilanza, tanto sul piano etico che giuridico, in specie quando si tratta di partecipanti con differente appartenenza culturale e/o convinzione religiosa.

Come detto, il consenso informato rappresenta un processo essenziale di comunicazione tra il partecipante e il ricercatore. Tale comunicazione può risultare difficile nei confronti di persone con cultura e religione diverse e in tutti i casi in cui i ricercatori e i potenziali partecipanti posseggono contesti culturali differenti e non usano gli stessi riferimenti nell'approcciare i problemi medici (ad. es. l'approccio scientifico di un team

di ricerca può essere differente dal valore mistico, soprannaturale attribuito alla salute che si può trovare in alcune comunità).

La maggior parte delle difficoltà nella comunicazione interculturale possono essere date:

- a. dal linguaggio: per alcuni partecipanti stranieri alcuni termini scientifici potrebbero non essere comprensibili, sebbene siano frequenti nella ricerca, ad esempio 'randomizzazione';
- b. dalla difficoltà in particolare di comprendere il concetto di ricerca che può essere confuso con modalità di cura;
- c. dalla difficoltà per i partecipanti di comprendere i potenziali benefici collegati agli studi clinici, che a volte sono sovrastimati ritenendo un beneficio il solo fatto di essere inclusi nella ricerca clinica (ciò che in genere si può definire come "errata concezione terapeutica").

Si possono allora indicare alcuni criteri etici specifici della sperimentazione in tale ambito.

- I principi etici generali (rispetto della dignità umana, bilanciamento rischi/benefici, consenso informato, ecc.) devono essere interpretati alla luce del contesto specifico socio-economico-culturale nel quale sono applicati.
- Vanno evitati 'stereotipi' riguardo all'appartenenza culturale o religiosa, ma ogni partecipante - pur considerando il contesto culturale e/o religioso di provenienza - va considerato, nella misura possibile, in modo appropriato rispetto ai suoi specifici bisogni.
- Sono necessari l'incontro e il dialogo tra gli sperimentatori e i partecipanti alla sperimentazione eventualmente anche attraverso forme di consultazione con i rappresentanti della loro cultura o con l'aiuto del mediatore culturale, di cui è necessario tenere traccia.
- Il consenso informato può assumere una configurazione peculiare nel caso di persone analfabete o con scarsa cultura. Gli sperimentatori possono trovare nuove modalità di accertamento del consenso (es. videoregistrazioni, strumenti di verifica della comprensione, glossari, ecc.) o del consenso espresso da un rappresentante o da referenti del gruppo culturale di appartenenza. L'essenziale è che, al di là delle modalità di espressione, sia accertata la consapevole intenzionalità personale a partecipare alla sperimentazione e al tempo stesso sia verificata la libera disponibilità alla partecipazione, non indirettamente indotta dal bisogno di avere cure di base o altri benefici anche indiretti.
- Il bilanciamento rischi/benefici va commisurato con riferimento al singolo partecipante in relazione alle sue condizioni di salute e alle consuetudini e tradizioni del proprio paese di origine.
- L'assistenza alla persona immigrata va garantita durante la sperimentazione, non gravandola di 'costi indotti' della sperimentazione, ma anche dopo questa, aiutandola a beneficiare dei risultati della ricerca se necessari per la sua salute.
- Particolare attenzione va posta sui minori e sulle donne di diversa cultura e religione (in particolare in condizione di fertilità o in gravidanza, allattamento). In particolare, la verifica della loro autonomia, e, qualora fosse necessario, la verifica dell'opportunità e limiti di coinvolgimento del marito e della famiglia nell'adesione alla partecipazione, sempre senza alterare il principio della insostituibilità del consenso informato.

Tali elementi devono essere inclusi nella comunicazione con il paziente e nel consenso informato.

Può essere rilevante un training specifico per i ricercatori al fine di favorire l'informazione e la comunicazione in un contesto multiculturale e multireligioso.