





# La sperimentazione tra etica e diritto in tempi di pandemia

*a cura di*

ANNALISA CAPUANO, CRISTIANO CUPELLI  
e MANUELA MILITERNI



**Edizioni Scientifiche Italiane**

Si ringrazia per la disponibilità a prendere parte alle iniziative culturali condivise il Comitato Etico dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" - Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli" - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Ospedali dei Colli".



CAPUANO, Annalisa; CUPELLI, Cristiano; MILITERNI, Manuela (*a cura di*)  
La sperimentazione tra etica e diritto in tempi di pandemia  
Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane, 2021  
pp. 180; 24 cm  
ISBN 978-88-495-4547-0

---

© 2021 by Edizioni Scientifiche Italiane s.p.a.  
80121 Napoli, via Chiatamone 7

**Internet:** [www.edizioniesi.it](http://www.edizioniesi.it)  
**E-mail:** [info@edizioniesi.it](mailto:info@edizioniesi.it)

I diritti di traduzione, riproduzione e adattamento totale o parziale e con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4 della legge 22 aprile 1941, n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Con stima e riconoscenza il Polo di Biodiritto dedica la pubblicazione di questo volume al ricordo del suo fondatore Lucio Militerni che così spiegava le ragioni del suo impegno: «principio ispiratore della mia attività è che il cammino della scienza entri nel cuore di tutti, seguendo ogni percorso possibile, ivi compreso quello giuridico che, penetrando nel quotidiano della realtà sociale, contribuisce certamente a divulgare il progresso delle scienze».



## INDICE

MANUELA MILITERNI, <i>Presentazione</i>	9
ANNALISA CAPUANO, <i>Aspetti metodologici della sperimentazione clinica al tempo della emergenza sanitaria COVID-19</i>	11
CONSIGLIA RICCARDI, ANNAMARIA MASCOLO, LIBERATO BERRINO, <i>La sperimentazione clinica dei farmaci e il ruolo dei Comitati Etici nell'epoca COVID-19</i>	41
MARIANGELA FERRARI, <i>Il ruolo primario dell'indennizzo (L. 210/92) per un'adeguata campagna vaccinale in tempo di COVID-19</i>	49
CRISTIANO CUPELLI, <i>La gestione dell'emergenza COVID-19 e il rischio penale per gli operatori sanitari</i>	71
MARIA ANTONIETTA LA TORRE, <i>La sperimentazione farmaceutica tra etica e business in tempi di pandemia</i>	87
GIANLUCA ATTADEMO, ALESSIA MACCARO, <i>Per un'etica della ricerca durante l'emergenza pandemica</i>	109
GIULIA FULGERI, GAETANA PAESANO, <i>Consenso informato e vaccino per COVID-19 nelle RSA</i>	133
LAURA PALAZZANI, <i>Il ruolo dei comitati etici: dal Comitato etico all'etica della sperimentazione clinica</i>	137

*Appendice*

<i>Comitato Nazionale per la Bioetica, La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia COVID-19: aspetti etici, 22 Ottobre 2020</i>	163
<i>LAURA PALAZZANI, Considerazioni conclusive</i>	175



## PRESENTAZIONE

Questo volume è il risultato del progetto «*Incontri con il diritto (IX edizione) – La sperimentazione tra passato e presente*», realizzato dal Polo di Biodiritto dell'Istituto di Studi Giuridici M&C Militerni con il contributo della Regione Campania. Il progetto ha inteso promuovere la riflessione sui complessi problemi biogiuridici e bioetici sollevati dalle ricerche biotecnologiche, con particolare riferimento alle sperimentazioni farmacologiche. Si tratta di innovazioni e di interventi sul patrimonio genetico che sembrano poter travolgere o alterare irreparabilmente il modello, la struttura, la natura stessa dell'essere umano e perciò suscitano ancora timori e paure sovente infondate. Le biotecnologie sono, tuttavia, ormai parte essenziale della società «post-genomica» e aprono prospettive estremamente promettenti per la promozione e la tutela della salute, perciò il presente progetto ha inteso sottoporre a riflessione le implicazioni in un'ottica ampia e volta a evidenziarne la valenza innovativa. Il diritto deve confrontarsi con le problematiche generate dall'evoluzione delle tecniche biomediche, che pongono agli studiosi e ai giuristi domande difficili, per le quali non è sufficiente l'appello alle norme, ma occorre un contributo da parte di medici, filosofi morali, bioeticisti, farmacologi, biologi, sperimentatori, ricercatori. Da ciò il carattere interdisciplinare delle attività svolte e che si riflette nel volume, il quale si propone proprio di coniugare e trovare uno spazio di intersezione tra bioetica, biodiritto, biomedicina.

La pandemia da Sars-Cov-2, che nel frattempo è esplosa, oltre a indirizzare in una direzione imprevista la ricerca che ha sostanziato lo sviluppo del percorso progettuale, ha reso particolarmente attuali tali tematiche, avendo fortemente stimolato la ricerca pubblica e privata sia per i vaccini che per le terapie, cosicché il convegno conclusivo, dal titolo «*Problemi giuridici e implicazioni bioetiche delle sperimentazioni sull'uomo e per i nuovi farmaci alla luce della pandemia da Covid-19*», del quale qui pubblichiamo gli atti, ha inteso pro-

prio recepire le istanze e urgenze emerse. Gli aspetti clinici dello sviluppo dei farmaci sono affrontati da Capuano con particolare riferimento alla ricerca e allo sviluppo di farmaci nell'emergenza da Covid-19 e alle criticità della ricerca «ad alta velocità»; il ruolo essenziale dei Comitati Etici nella sperimentazione clinica dei farmaci nell'epoca del Covid-19 è invece il tema dell'intervento di Riccardi, Mascolo e Berrino, i quali si soffermano sugli standard etici e di qualità necessari nelle sperimentazioni cliniche in fase pandemica; Ferrari affronta le complesse implicazioni giuridiche di tali sperimentazioni e le normative emergenziali che si sono succedute nel periodo pandemico, con particolare attenzione alle questioni degli indennizzi connessi all'uso dei vaccini; del pari di taglio giuridico è il contributo di Cupelli, il quale insiste sugli aspetti penali della gestione dell'emergenza e sul rischio per gli operatori sanitari, mentre di taglio bioetico è l'intervento di La Torre, che riflette sulle implicazioni bioetiche delle sperimentazioni farmaceutiche e sulla specifica responsabilità etico-sociale delle industrie chimico-farmaceutiche. Proseguono il volume il saggio proposto dagli studiosi di bioetica Attademo e Maccaro che, attraverso una disamina dei più attuali documenti etici propongono un framework etico di principi per la ricerca e la sperimentazione al tempo dell'emergenza pandemica, e quello delle giuriste Fulgeri e Paesano, sul tema del consenso informato sul vaccino per il Covid-19. Infine il saggio di Palazzani sul fondamentale ruolo che i Comitati Etici ricoprono in merito alle sperimentazioni. In appendice riportiamo, per gentile concessione della vicepresidente, che lo commenta, il documento del CNB sugli aspetti etici della *sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia Covid-19*.

Ringrazio tutti coloro che hanno contribuito alla realizzazione del progetto e in particolare gli studiosi che hanno animato con competenza e professionalità il dibattito e la famiglia del Polo di Biodiritto che, ciascuno partendo dalla propria specializzazione professionale, collabora a contribuire alla cultura della nostra città e del nostro Paese.

MANUELA MILITERNI

Presidente del Polo di Biodiritto dell'Istituto M&C Militerni

ANNALISA CAPUANO\*

## ASPETTI METODOLOGICI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA AL TEMPO DELLA EMERGENZA SANITARIA COVID-19

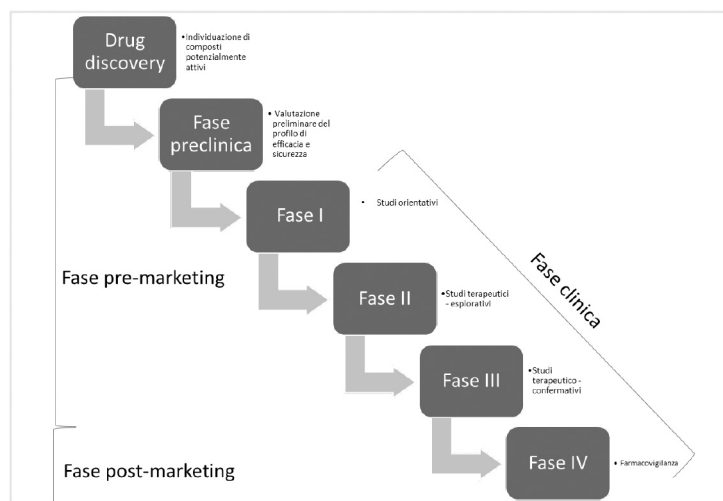
Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un processo lungo e complesso che comprende differenti fasi, volte a individuare nuove molecole la cui attività biologica possa essere sfruttata in campo farmacologico. Il primo passo per la nascita di un nuovo farmaco consiste nell'identificazione di un possibile target biologico, specifico per la patologia in esame o per l'area terapeutica, sul quale testare molecole potenzialmente attive, i *lead compound*, le quali contengono gruppi funzionali attivi e specifici per quel determinato target (farmacofori). Durante questa fase, i *lead compound* sono selezionati e, spesso, modificati, al fine di ottenere composti sufficientemente interessanti per il passaggio alle fasi successive. La fase di *drug discovery* ha una durata di circa 2-3 anni e termina con l'identificazione di una o più molecole candidate a diventare nuovi medicinali. A questo punto inizierà la fase preclinica, condotta sia *in vitro* su colture cellulari e tessuti che *in vivo* su animali da laboratorio. La fase preclinica ha la durata di circa 10 anni e richiede ingenti risorse economiche, ma rappresenta una tappa fondamentale della sperimentazione, in quanto consente di identificare un profilo di efficacia e sicurezza preliminare del medicinale candidato. Negli ultimi decenni, gli studi farmacologici preclinici sono stati considerevolmente potenziati, in quanto permettono di ridurre notevolmente il rischio di effetti tossici delle nuove molecole sull'uomo e particolare attenzione è stata posta all'individuazione di reazioni avverse gravi e/o intollerabili sull'uomo. Gli studi tossicologici condotti in questa fase secondo schemi precisi e riproducibili sono indispensabili per definire la dose massima che non provoca nessun effetto su sistemi e organi, la dose responsabile di effetti tossici e il tipo di alterazioni ad essa associata, la relazione tra dose

\* Annalisa Capuano è Professore ordinario di Farmacologia clinica dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli e responsabile del Centro regionale di Farmacovigilanza della Campania.

terapeutica e dose tossica, per individuare il bersaglio della tossicità del candidato farmaco e dei suoi metaboliti e verificare la reversibilità degli effetti. Il profilo di tollerabilità e sicurezza e gli effetti indesiderati identificati negli animali sono frequentemente sovrapponibili a quelli evidenziati nell'uomo. Inoltre, prima del passaggio alla fase clinica sull'uomo è necessario svolgere alcuni tipi di indagini come quelli volti ad identificare l'eventuale tossicità acuta e cronica, la mutagenesi, la cancerogenesi e la teratogenesi dei nuovi composti. Soltanto i composti che mostrano un buon profilo di sicurezza nella fase preclinica, saranno esaminati anche sull'uomo in quella che viene definita come fase clinica.

La fase clinica comprende quattro fasi ben distinte, di cui le prime tre condotte prima dell'immissione in commercio del farmaco e in un lasso di tempo definito, mentre l'ultima è condotta in fase post-marketing per tutto il ciclo di vita del farmaco. La prima fase di sperimentazione clinica (Fase I) comprende i primi studi sull'uomo per l'acquisizione di informazioni relative alle caratteristiche farmacocinetiche e dinamiche del composto in esame e fornire dati preliminari sulla sicurezza. Non si tratta di studi terapeutici ma orientativi, condotti su un numero limitato di soggetti volontari sani (80-100), ricoverati in strutture idonee e sorvegliati da personale medico competente. I volontari vengono suddivisi in gruppi e trattati con diverse dosi di farmaco, al fine di identificare la posologia migliore dello stesso. Per specifiche classi farmacologiche, come antineoplastici o alcuni antivirali, i soggetti arruolati in questa fase sono pazienti portatori della patologia per la quale il farmaco è rivolto. Al termine della Fase I, della durata di giorni o settimane, si passa alla fase successiva condotta invece esclusivamente su pazienti. La fase II è una fase terapeutica-esplorativa che arruola centinaia di pazienti portatori della malattia per la quale il farmaco è stato sviluppato (200-400 soggetti) seguiti per settimane o mesi. Durante questa fase viene indagata l'attività terapeutica del farmaco, identificata la dose migliore da utilizzare nelle fasi successive e l'effetto del farmaco in funzione di alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna). La fase II è, a sua volta, suddivisa in due fasi: fase IIA, che comprende studi non comparativi e in aperto, per l'identificazione dell'intervallo di dosi efficaci e stimare l'entità dell'effetto, e la fase IIB, di tipo comparativo, controllati in singolo o doppio cieco con placebo (quando possibile)

o con trattamento farmacologico attivo. I criteri di arruolamento agli studi di fase II sono molto restrittivi, al fine di ottenere una popolazione omogenea e con bassa variabilità di risposta. L'obiettivo principale di questa fase è la conferma dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità del farmaco sull'uomo per le indicazioni per le quali è in studio, nonché la definizione delle dosi terapeuticamente attive. L'ultima fase pre-marketing della sperimentazione clinica è rappresentata dalla fase III, di tipo terapeutico-confermatario. La fase III comprende studi clinici controllati randomizzati, condotti su una popolazione più ampia e meno standardizzata (1000-3000 pazienti), al fine di confermare e migliorare l'accuratezza di dati relativi al profilo di efficacia e sicurezza. Come la fase II, anche la fase III può essere suddivisa in due fasi: la fase IIIA, relativa a tutti gli studi eseguiti prima della presentazione della richiesta dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e fase IIIB, comprendente tutti gli studi condotti tra la presentazione del dossier registrativo e l'ottenimento dell'autorizzazione. Gli studi di fase III hanno una durata di diversi anni e permettono di confermare efficacia e sicurezza del farmaco in una popolazione meno standardizzata non che di individuare effetti del medicinale a medio-lungo termine. Tuttavia, proprio per il rigore metodologico che caratterizza questi studi, essi non sono sufficienti a stabilire il reale profilo di efficacia e sicurezza del farmaco a causa dei loro limiti intrinseci. In particolare, il numero limitato di pazienti arruolati e la popolazione altamente standardizzata, impediscono di evidenziare risposte al farmaco dovute alla variabilità interindividuale. Dagli studi pre-marketing sono escluse le categorie della popolazione considerate fragili, in quanto per le loro caratteristiche risultano particolarmente a rischio di effetti indesiderati, come donne in gravidanza, bambini, anziani e pazienti con comorbidità, pertanto gli effetti del nuovo farmaco su tali popolazioni sono sconosciuti al momento dell'immissione in commercio. Inoltre, questi studi sono condotti per un periodo di tempo definito e relativamente limitato, che impedisce di valutare gli effetti a lungo termine e/o di rara frequenza nella popolazione. Per tale ragione, è necessario monitorare il farmaco dall'immissione in commercio e per tutta la sua vita, attraverso studi sperimentali e osservazionali. La fase IV o farmacovigilanza è, pertanto, l'insieme delle attività volte a rilevare, valutare, conoscere e prevenire l'insorgenza di eventi avversi o di un qualsiasi altro pro-



blema correlato all'utilizzo di un farmaco durante l'intero ciclo di vita del farmaco stesso e a determinarne il profilo di efficacia<sup>1</sup>. Gli obiettivi principali della farmacovigilanza comprendono l'identificazione rapida di nuove reazioni avverse al farmaco (Adverse Drug Reaction - ADR), l'ampiamiento delle informazioni su ADR sospette o note, la valutazione dei vantaggi di un farmaco rispetto ad un'altra terapia e la divulgazione di tali informazioni per permettere una pratica clinica quanto più adeguata e corretta possibile. Pertanto, le principali attività della farmacovigilanza sono volte al monitoraggio, alla valutazione e all'analisi delle reazioni avverse, definite in base alla nuova normativa europea (Regolamento UE 1235/2010 e Direttiva 2010/84/UE) come «qualsiasi effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso del medicinale», sia in seguito all'uso del farmaco conforme a quanto indicato nella scheda tecnica, sia in seguito a uso non conforme (off-label, abuso, sovradosaggio, errore terapeutico, misuse o uso improprio, esposizione professionale)<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> A. CAPUANO, E. CLEMENTI, A. TAROZZI IN F. ROSSI, V. CUOMO E C. RICCARDI, *Farmacologia. Principi base e applicazioni terapeutiche*. Edizioni Minerva Medica, Torino 20204, pp. 1201-1205.

<sup>2</sup> Regolamento UE 1235/2010 entrato in vigore il 2 luglio 2012.

La sperimentazione clinica, di qualunque fase, è un processo rigorosamente ed eticamente controllato dalla normativa vigente, al fine di tutelare lo stato di benessere di tutti gli individui coinvolti. In passato, sono stati condotti studi non etici le cui conseguenze sono state tragiche. Ad esempio, nel 1892, il medico tedesco Albert Neisser, scopritore dell'agente eziologico della gonorrea, ha condotto studi su prostitute non consenzienti, iniettando loro siero proveniente da donne affette da sifilide<sup>3</sup>. Nel 1932, a Tuskegee (Alabama) è stato effettuato uno studio su centinaia di braccianti afroamericani affetti da sifilide e non trattati al fine di seguire il naturale decorso della patologia<sup>4</sup>. Ben noti sono invece i numerosi e crudeli esperimenti condotti durante la Seconda Guerra Mondiale sui prigionieri inconsapevoli dei lager nazisti. Proprio in seguito al processo del 1948 contro i medici nazisti che avevano effettuato tali sperimentazioni nei campi di concentramento, furono redatte le prime linee guida per la conduzione di studi sull'uomo eticamente corretti, note come Codice di Norimberga, il quale è alla base dell'attuale Comitato Etico, organismo indipendente per la tutela dei diritti, la sicurezza ed il benessere dei soggetti arruolati alla sperimentazione. Il Codice sancisce che ogni soggetto arruolato allo studio deve esprimere il proprio consenso prima di essere sottoposto ad un esperimento ed essere informato circa natura, durata, scopo e metodo della sperimentazione clinica e deve altresì conoscerne i rischi associati e che lo studio dovrà fornire risultati utili per il bene della società, con benefici superiori ai rischi<sup>5</sup>.

Nel 1964, l'Associazione Medica Mondiale ha sviluppato la Dichiarazione di Helsinki, adottata per la prima volta nell'omonima città finlandese, contenente un insieme di principi etici relativi a tutta la comunità medica per tutto ciò che riguarda la sperimentazione umana. Negli anni, la Dichiarazione di Helsinki ha subito sei revisioni e due chiarificazioni e rappresenta la base della storia per la realizzazione

<sup>3</sup> J. VOLLMANN E R. WINAU, *Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code*. in «BMJ», CCCXIII, 7070, 1996 Dicembre 7, pp 1445-9.

<sup>4</sup> R. SPELLECY E K. BUSSE, *The History of Human Subjects Research and Rationale for Institutional Board Review Oversight*. in «Nutrition in Clinical Practice.», 2021 Gennaio 13.

<sup>5</sup> A. MITSCHERLICH E F. MIELKE, *Medicina Disumana, Documenti del Processo di Norimberga contro i medici nazisti*. Feltrinelli, Milano 1967.

di una ricerca etica, ricalcando e evidenziando i punti chiave del Codice di Norimberga<sup>6</sup>. Inoltre, un ulteriore standard comune di Unione Europea, Giappone e Stati Uniti per la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle Autorità Regolatorie, con l'obiettivo di salvaguardare i diritti, l'integrità e la riservatezza dei soggetti partecipanti allo studio, è rappresentato dalle Linee Guida per la Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP). L'aderenza alle GCP garantisce 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. Le GCP sono costituite da diverse sezioni che comprendono un glossario, in ordine alfabetico, della terminologia tecnica e della definizione di ogni termine, utile per la stesura e l'esame del protocollo; i principi delle GCP; i ruoli e le responsabilità del Comitato Etico, dello sperimentatore e dello sponsor; le modalità e i contenuti necessari per la compilazione di un protocollo per la sperimentazione clinica, del dossier dello sperimentatore e tutte le informazioni relative ai documenti essenziali. Tali documenti sono definiti come «documenti che singolarmente e collettivamente permettono di valutare la conduzione di uno studio clinico e la qualità dei dati prodotti. Questi documenti servono a dimostrare la conformità dello sperimentatore, dello sponsor e del monitor agli standard di *Good Clinical Practice* e a tutte le disposizioni normative applicabili». I documenti essenziali dovrebbero essere opportunamente archiviati sia presso lo sperimentatore che presso lo sponsor, in modo tale da essere di aiuto nella gestione dello studio a tutte le parti coinvolte. Inoltre, questi documenti sono solitamente sottoposti a verifica da parte della struttura indipendente dello sponsor ed esaminati dalle autorità regolatorie al fine di confermare la validità della conduzione dello studio e l'integrità dei dati raccolti. I documenti essenziali sono raggruppati in tre differenti sezioni in base alla fase dello studio in cui sono prodotti (prima, durante o al termine/interruzione dello studio). In particolare, i documenti essenziali da preparare e archiviare prima dell'inizio dello studio comprendono il dossier dello sperimentatore (o investigator's brochure), il cui scopo è documentare che le informazioni scientifiche pertinenti e attuali sul prodotto

<sup>6</sup> WORLD MEDICAL ASSOCIATION, *Declaration of Helsinki, ethical principles for medical research involving human subject*. Revised: Fortaleza, Brazil, October 2013.



di studio sono state fornite allo sperimentatore, il protocollo con eventuali emendamenti firmati e la Scheda Raccolta Dati (CRF), per documentare l'accordo sperimentatore/sponsor sul protocollo-emendamento e CRF e le informazioni per i soggetti compreso il Modulo per il Consenso Informato (ed eventuali traduzioni). Quest'ultimo è fondamentale per la tutela dei soggetti arruolati allo studio ed è definito come «una procedura mediante la quale il soggetto accetta volontariamente di partecipare allo studio, dopo essere stato informato di tutti gli aspetti pertinenti alla sua decisione». Il consenso informato è un documento scritto, firmato e datato e deve contenere in forma chiara ed esaustiva per il soggetto o per il suo rappresentante legale, tutti gli aspetti inerenti lo studio. Il consenso informato deve inoltre essere controfirmato dalla persona designata a dare tutte le informazioni, scritte o orali, relative allo studio e contenute nel consenso stesso. Prima dell'inizio dello studio, il soggetto o il suo rappresentante legale riceverà una copia del consenso informato ed in caso di eventuali aggiornamenti delle informazioni in esso contenute deve essere redatto, datato e firmato un nuovo consenso. Il modello del consenso informato, così come tutti i documenti relativi allo studio, deve essere valutato e approvato dal Comitato Etico. Il Comitato Etico è definito come una «struttura indipendente costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione». Il Comitato Etico ha diversi compiti, tra i quali deve effettuare la revisione, dare approvazione/parere favorevole al protocollo di studio, all'idoneità dello sperimentatore, delle strutture, dei metodi e dei materiali impiegati per ottenere e documentare il consenso informato e, pertanto, valuta in modo etico e metodologico, la correttezza della sperimentazione clinica. Seppur esistano delle differenze nello stato legale, nella composizione, nella funzione, nell'operatività e nelle disposizioni normative da Paese a Paese, le stesse devono comunque permettere al Comitato etico di agire secondo quanto descritto nelle GCP<sup>7</sup>. Le GCP sono state recepite in Italia con il decreto ministeriale del 15 luglio 1997, aggiornato il 16 dicembre 2014<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Linea Guida Per La Buona Pratica Clinica (CPMP/ICH/135/95).

<sup>8</sup> Decreto Ministeriale del 15/07/2020.

Un'ulteriore tutela dei diritti e del benessere dei pazienti sarà garantita dall'entrata in vigore del Regolamento Europeo N 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014. La novità più importante introdotta dal Regolamento è la stretta collaborazione tra gli Stati Membri, in seguito ad una unica presentazione di domanda di sperimentazione in tutti gli Stati in cui verrà condotta e una valutazione congiunta da parte di tutte le Autorità Regolatorie Nazionali, guidati da uno Stato Membro con funzione di Rapporteur. Inoltre, gli studi clinici saranno suddivisi in tradizionali e a basso livello di intervento, ovvero quando la sperimentazione clinica soddisfa tutti i seguenti criteri:

1. I farmaci in esame sono autorizzati, fatta eccezione per il placebo.
2. Sulla base del protocollo di sperimentazione i medicinali sono o utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio oppure il loro impiego è basato su evidenze scientifiche e supportato da pubblicazioni relativi all'efficacia e sicurezza del farmaco in uno qualsiasi degli Stati Membri.
3. Le procedure di diagnosi e monitoraggio addizionali presentano rischi e oneri minimi per la sicurezza degli individui rispetto all'abituale pratica clinica in uno degli Stati Membri interessati.

Sia gli studi tradizionali che a basso livello di intervento potranno essere valutati in fasi separate relativamente a quanto concerne la parte scientifica ed etica.

Infine, il nuovo Regolamento incrementerà la trasparenza su tutti i dati relativi agli studi clinici e ai dati generati, con un maggior coinvolgimento di tutte le parti, compresi pubblico e pazienti, con l'introduzione obbligatoria di un paziente nel team di valutazione della sperimentazione e la pubblicazione di un report finale scritto in modo chiaro e dedicato al pubblico e non agli addetti ai lavori<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Regolamento Europeo N 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014.

## 2. La ricerca e lo sviluppo di un farmaco nell'emergenza Covid-19

L'infezione da COVID-19 rappresenta un'emergenza globale legata alla comparsa del nuovo ceppo di coronavirus SARSCoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), identificato per la prima volta a Wuhan in Cina alla fine di dicembre 2019. In seguito ad una rapida diffusione della malattia in tutto il mondo e alla comparsa di focolai internazionali, l'11 marzo 2020 la World Health Organization (WHO) ha dichiarato che il COVID-19 rappresenta una pandemia globale, riconoscendo che il virus avrebbe inevitabilmente colpito ogni parte del globo.

A gennaio 2021, a quasi un anno dall'inizio della pandemia, i casi confermati di COVID-19 in tutto il mondo sono 100.200.107, inclusi 2.158.761 decessi. Nell'Unione Europea, l'Italia, con 2.485.956 casi confermati di COVID-19 e circa 86.422 decessi, è al terzo posto per numero di contagi, preceduta da Francia e da Spagna<sup>10</sup>. Sin dall'inizio della pandemia, in Italia è stata registrata una forte variabilità regionale nel numero di nuovi contagi. A gennaio 2021, infatti, i pazienti positivi sono risultati oltre 1.800.000 nelle regioni del Nord, rispetto ai circa 600.000 nelle regioni del sud Italia<sup>11</sup>. Attualmente l'epidemia resta in una fase delicata e non può essere escluso un nuovo e rapido aumento nel numero di casi nelle prossime settimane, qualora le misure restrittive di contenimento del virus non venissero mantenute, sia a livello nazionale che regionale.

SARS-CoV-2 è un virus ad RNA a singolo filamento, appartenente alla famiglia dei coronavirus. Si possono individuare quattro diverse sottofamiglie:  $\alpha$ - $\beta$ - $\lambda$ - $\delta$ -Coronavirus. L' $\alpha$ - e il  $\beta$ -coronavirus infettano principalmente i mammiferi, mentre il  $\gamma$ - e il  $\delta$ -coronavirus sono più inclini ad infettare gli uccelli. SARSCoV-2 è un nuovo  $\beta$ -coronavirus, nella cui sottofamiglia rientrano anche i virus SARS-CoV e MERS-CoV. La replicazione di SARS-CoV-2 inizia con l'adesione alla cellula ospite attraverso interazioni tra la proteina Spike e il recettore ACE2, successivamente la serina proteasi TMPRSS2 consente

<sup>10</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, available at: <https://covid19.who.int/>

<sup>11</sup> PROTEZIONE CIVILE, COVID-19 situazione Italia, available at: <https://opendata-pc.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/b0c68bce2cce478eac82fe38d4138b1>

l'ingresso del virus nella cellula, dando inizio alle fasi di replicazione e trascrizione<sup>12</sup>.

Il genoma di SARS-CoV-2, che condivide circa l'80% di identità di sequenza con SARS-CoV e il 50% circa con MERS-CoV, codifica per 16 proteine non strutturali (NSP 1-16), coinvolte nella replicazione dell'RNA genomico, per 9 proteine accessorie e 4 proteine strutturali: la proteina Spike (S), che conferisce ai coronavirus la caratteristica morfologia "a corona", la proteina Envelope (E), piccola proteina di membrana che facilita l'interazione virus-cellula ospite rendendo la membrana dell'ospite più permeabile, la proteina di membrana (M), abbondante nella superficie virale e coinvolta nell'organizzazione dell'assemblaggio del coronavirus e la proteina del nucleocapside (N) che complessa e stabilizza l'RNA virale e di cui la proteina S media l'ingresso all'interno della cellula ospite<sup>13,14</sup>.

La glicoproteina S è un trimero costituito da 3 identiche catene polipeptidiche, ciascuna delle quali comprende la subunità S1, che si lega alla cellula ospite attraverso il dominio di legame del recettore (RBD), e la subunità S2, che media la fusione virus-cellula ospite. Una volta che il dominio S1 del virus si è legato al recettore di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) espresso sulla superficie di molte cellule, incluse quelle dell'epitelio polmonare, il processo di ingresso continua con la scissione proteolitica della proteina S, tra il dominio S1 e il dominio S2, da parte della proteasi cellulare polmonare TMPRSS2<sup>15</sup>. La scissione proteolitica della proteina S induce SARS-CoV-2 a fondersi o con la membrana plasmatica (pathway "precoce") o con la membrana endosomiale (pathway "tardivo"), in base alla disponibilità locale di proteasi. L'esistenza di entrambi i pathway evi-

<sup>12</sup> C. SCAVONE, S. BRUSCO, M. BERTINI, L. SPORTIELLO, C. RAFANIELLO, A. ZOCOLI, L. BERRINO, G. RACAGNI, F. ROSSI, A. CAPUANO, *Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next?*, in «British Journal of Pharmacology», CLXXVII, 21, 2020, pp. 4813-4824.

<sup>13</sup> AG. HARRISON, T. LIN, P. WANG, *Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis* in «Trends in Immunology», XLI, 12, 2020, pp.1100-1115.

<sup>14</sup> S. BOOPATHI, AB. POMA, P. KOLANDAIVEL, *Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment*, in «Journal of Biomolecular Structure and Dynamics», 2020 aprile, pp. 1-10.

<sup>15</sup> L. LISI, PM. LACAL, ML. BARBACCIA, G. GRAZIANI, *Approaching coronavirus disease 2019: Mechanisms of action of repurposed drugs with potential activity against SARS-CoV-2*, in «Biochemical Pharmacology», CLXXX, 2020 ottobre.

denza la capacità della proteina S del coronavirus di adattarsi e rispondere ai segnali chimici provenienti dalla cellula ospite<sup>16</sup>. L'ingresso del virus nella cellula ospite è seguito dal rilascio nel citoplasma del suo materiale genetico con conseguente replicazione dello stesso.

Il periodo di incubazione di SARS-Cov-2, definito come «il tempo che intercorre tra l'esposizione al virus e l'insorgenza dei sintomi»<sup>17</sup>, è di circa 5-6 giorni, ma può protrarsi fino a 14 giorni<sup>18</sup>. I pazienti con forme lievi di infezione possono manifestare febbre (77.6%), affaticamento (27.2%), tosse secca (64.8%), dispnea (21.2%) e produzione di espettorato (18.0%), nel 15% dei casi, invece, i sintomi sono più gravi, e si manifestano sotto forma di polmonite e insufficienza respiratoria<sup>19</sup>. L'infezione può essere complicata da linfopenia e polmonite interstiziale con alti livelli di citochine pro-infiammatorie, responsabili della cosiddetta «tempesta di citochine» che può indurre la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza d'organo e sepsi, progredendo potenzialmente fino alla morte del paziente<sup>20</sup>. È stato proposto un modello a 3 fasi relativamente al processo di infezione indotto dal virus SARS-Cov-2 nei polmoni, ciascuna delle quali con diverse caratteristiche cliniche e biologiche<sup>21</sup>:

1) Fase di infezione precoce

<sup>16</sup> T. TANG, M. BIDON, JA. JAIMES, GR. WHITTAKER, S. DANIEL, *Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development*, in «Antiviral Research», CLXXVIII, 2020.

<sup>17</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions*, available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>

<sup>18</sup> SA. LAUER, KH. GRANTZ, Q. BI, FK. JONES, Q. ZHENG, HR. MEREDITH, AS. AZMAN, NG. REICH, J. LESSLER, *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*, in «Annals of Internal Medicine», CLXXII, 9, 2020, pp.577-582.

<sup>19</sup> T. SHELEME, F. BEKELE, T. AYELA, *Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review*, in «The Journal of Infectious Diseases», XIII, 2020.

<sup>20</sup> C. SCAVONE, S. BRUSCO, M. BERTINI, L. SPORTIELLO, C. RAFANIELLO, A. ZOCOLI, L. BERRINO, G. RACAGNI, F. ROSSI, A. CAPUANO, *Current pharmacological treatments for COVID-19*, cit.

<sup>21</sup> S. ROMAGNOLI, A. PERIS, AR. DE GAUDIO, P. GEPPETTI, *SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside*, in «Physiological Reviews», C, 4, 2020, pp.1455-1466.

- 2) Fase polmonare
- 3) Fase di iperinfiammazione

Durante la prima fase (infezione precoce), che dura circa 5 giorni, il virus si infiltra nel parenchima polmonare e comincia a replicarsi. Questa fase, caratterizzata dall'insorgenza di sintomi lievi come febbre, tosse, mialgia e affaticamento, segna la risposta iniziale del sistema immunitario innato, guidato dall'infiltrazione di monociti/macrofagi. La risposta infiammatoria che ne consegue, caratterizzata da vasodilatazione, permeabilità endoteliale e reclutamento di leucociti, e il conseguente danno tissutale, portano alla seconda fase (fase polmonare), con danno al parenchima polmonare e ipossiemia e disfunzione respiratoria. Quest'ultima provoca solo una leggera riduzione della compliance polmonare, pertanto il paziente potrà essere trattato con livelli moderati di PEEP (pressione positiva di espirazione) e con posizionamento prono. Con la progressione del danno polmonare, alcuni pazienti possono rapidamente manifestare i segni clinici compatibili con l'ARDS, richiedendo quindi un trattamento respiratorio di supporto. Nei pazienti COVID-19, la progressione verso l'ARDS porta ad un profondo danno endoteliale che, colpendo la vasoregolazione polmonare, provocherà ipossiemia e trombogenesi.

Con l'aumentare della risposta infiammatoria dell'ospite, sebbene le cariche virali siano in diminuzione, il paziente entra nella terza di fase iperinfiammazione, caratterizzata da infiammazione sistemica e danno multiorgano. Durante questa fase, aumenta la produzione di una serie di citochine (IL-6, IL-2, IL-7), del fattore di necrosi tumorale (TNF)- $\alpha$ , della proteina infiammatoria dei macrofagi (MIP) 1 $\alpha$ , del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) e della proteina C-reattiva (CRP). Il danno virale diretto e il rilascio incontrollato di citochine, responsabili della cosiddetta "tempesta di citochine", promuovono un'infiammazione microvascolare sistemica localizzata. Sulla base di tali meccanismi fisiopatologici, in un'ampia percentuale di pazienti COVID-19 ospedalizzati sono stati riportati trombosi polmonare acuta sintomatica, ictus ischemico, infarto miocardico e trombosi arteriosa sistemica. L'ingente danno vascolare può essere spiegato anche dall'aumento della quantità del D-dimero, le cui concentrazioni sono risultate particolarmente elevate nei pazienti che hanno sviluppato le forme più gravi della malat-

tia<sup>22</sup>. Con la progressione della malattia indotta dal virus SARS-CoV-2, si osserva, pertanto, una relazione inversamente proporzionale tra risposta virale, che diminuisce dalla prima alla terza fase della malattia, e la risposta dell'ospite che, durante l'ultima fase di iperinfiammazione è massima, insieme alla gravità del danno.

Per i pazienti COVID-19 si rendono necessari trattamenti farmacologici *ad-hoc*. Ad oggi tuttavia non sono disponibili farmaci specifici per il trattamento di questa malattia, pertanto "il riposizionamento" di farmaci già esistenti, ovvero l'utilizzo di farmaci già autorizzati per altre indicazioni terapeutiche ma che sembrano rivelarsi efficaci nell'ostacolare il ciclo vitale del virus nel paziente e prevenire le complicazioni dell'infezione, rappresenta una valida strategia per controllare efficacemente il decorso clinico della malattia e la diffusione della pandemia. I trattamenti farmacologici proposti fino ad ora per migliorare la sintomatologia associata alla malattia COVID-19 e ridurre il tasso di mortalità, appartengono alle seguenti classi terapeutiche:

1. Farmaci antivirali. Le terapie lopinavir/ritonavir e darunavir/cobicistat rientrano tra quelle maggiormente utilizzate in Italia durante le prime fasi dell'epidemia nel trattamento di pazienti COVID-19 con sintomi lievi, sia in contesto domiciliare che ospedaliero<sup>23</sup>. Tuttavia, a causa degli scarsi benefici clinici derivanti dall'utilizzo di tali terapie, l'AIFA sulla base delle evidenze disponibili in letteratura, sospende a luglio 2020 l'utilizzo off-label di lopinavir/ritonavir e darunavir/cobicistat al di fuori degli studi clinici<sup>24,25</sup>.

Il remdesivir è il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione da EMA, il 25 giugno 2020, con indicazione specifica per il «trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli adulti e

<sup>22</sup> S. ROMAGNOLI, A. PERIS, AR. DE GAUDIO, P. GEPPETTI, *SARS-CoV-2 and COVID-19*: cit.

<sup>23</sup> C. STASI, S. FALLANI, F. VOLLER, C. SILVESTRI, *Treatment for COVID-19: An overview*, in «European Journal of Pharmacology», DCCCLXXXIX, 2020.

<sup>24</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Lopinavir/ritonavir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir\\_ritonavir\\_17.07.2020.pdf/ab9e07d8-585b-6eda-0007-a8f3d1e175c4](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/lopinavir_ritonavir_17.07.2020.pdf/ab9e07d8-585b-6eda-0007-a8f3d1e175c4)

<sup>25</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/darunavir\\_cobicistat\\_17.07.2020.pdf/6e34d1cf-9d14-4e01-8229-6467de2da082](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/darunavir_cobicistat_17.07.2020.pdf/6e34d1cf-9d14-4e01-8229-6467de2da082)

negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni affetti da polmonite e che necessitano di ossigenoterapia supplementare». In seguito a valutazione del dossier autorizzativo, tale farmaco è stato raccomandato in Europa con una procedura “subordinata a condizioni”, pertanto l’EMA esaminerà almeno annualmente i nuovi dati disponibili ed aggiornerà, se necessario, il Riassunto Delle Caratteristiche del Prodotto<sup>26</sup>. Relativamente alla cloroquina e all’idrossicloroquina, farmaci con attività antivirale e immunomodulante utilizzati nelle fasi iniziali dell’epidemia, l’AIFA non ne raccomanda l’utilizzo né in pazienti ospedalizzati, per i quali è stata dimostrata la completa mancanza di efficacia a fronte di eventi avversi lievi, né per i pazienti con COVID-19 gestiti a domicilio, per i quali, sebbene le prove che dimostrino la mancanza di efficacia siano più limitate, è stato registrato un aumento di eventi avversi lievi<sup>27</sup>. L’idrossicloroquina è attualmente in sperimentazione (studio Hydro-Stop) in pazienti sintomatici positivi a SARS-Cov-2 e non ospedalizzati con l’obiettivo di aumentare le prove di efficacia e sicurezza ad oggi disponibili. Favipiravir è un altro farmaco antivirale in sperimentazione nell’ambito di uno studio clinico di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, autorizzato da AIFA a maggio 2020, condotto su 256 pazienti con forme moderate di COVID-19<sup>28</sup>.

2. Farmaci immunomodulatori e antinfiammatori. Poiché buona parte del danno indotto dalla malattia COVID-19 è legato all’eccessiva risposta infiammatoria e al rilascio anormale di citochine pro-infiammatorie, vengono utilizzati nell’ambito dell’attuale emergenza sanitaria anche farmaci antinfiammatori in grado di inibire la risposta immunitaria. I corticosteroidi, grazie al loro potente effetto antinfiammatorio, sono farmaci attualmente raccomandati in pazienti ospedalizzati con malattia COVID-19 che necessitano di supplemento di ossigeno. Tale trattamento farmacologico infatti è l’unico che ha por-

<sup>26</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir\\_update01\\_24.11.2020.pdf/f600b68a-7aea-6781-3dbf-934db269087c](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/remdesivir_update01_24.11.2020.pdf/f600b68a-7aea-6781-3dbf-934db269087c)

<sup>27</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossicloroquina+update05\\_22.12.2020.pdf/0d004070-a3e1-9aaa-7a0c-d30504fe19b8](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossicloroquina+update05_22.12.2020.pdf/0d004070-a3e1-9aaa-7a0c-d30504fe19b8)

<sup>28</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Sperimentazioni cliniche - COVID-19*, available at: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>



tato ad una riduzione significativa della mortalità. L'EMA, pertanto, il 18 settembre 2020, ha approvato l'utilizzo del desametasone in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età con malattia COVID-19 e che necessitano di ossigeno supplementare<sup>29</sup>. Il tocilizumab, anticorpo monoclonale diretto contro i recettori dell'IL-6, è stato sperimentato in pazienti affetti da polmonite da COVID-19 di recente insorgenza che richiedevano assistenza ospedaliera, nell'ambito di uno studio randomizzato, multicentrico e in aperto che mirava principalmente a valutare l'efficacia della somministrazione precoce di tocilizumab nei confronti della terapia standard. Lo studio, tuttavia, si è concluso anticipatamente, dopo l'arruolamento di un terzo dei pazienti previsti, in quanto non è stato osservato alcun beneficio nei soggetti trattati, né in termini di ingresso in terapia intensiva né di sopravvivenza. Il tocilizumab, pertanto, è da considerarsi come farmaco sperimentale, utilizzabile solo nell'ambito di studi clinici<sup>30,31</sup>. Altri farmaci antinfiammatori e immunomodulanti attualmente in sperimentazione comprendono metilprednisolone, canakinumab, sarilumab, emapalumab, mavrilimumab, pamrevlumab, colchicina e baricitinib.

3. Farmaci anticoagulanti. Le eparine a basso peso molecolare sono raccomandate nella profilassi degli eventi tromboembolici sia nei pazienti, ospedalizzati o gestiti a domicilio, con infezione respiratoria acuta (bassi dosaggi), sia nei pazienti con forme gravi di COVID-19 (dosaggi medio-alti). La dose consigliata dipenderà, pertanto, dal farmaco scelto e dalle caratteristiche del paziente<sup>32</sup>.

4. Terapie con immunoglobuline. Una possibile alternativa tera-

<sup>29</sup> AGENZIA ITALIA DEL FARMACO, *Corticosteroidi nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi\\_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Corticosteroidi_06.10.2020.pdf/075c9302-895c-4d7e-11bc-0e2319082ffc)

<sup>30</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Studio randomizzato multicentrico in aperto sull'efficacia della somministrazione precoce del Tocilizumab in pazienti affetti da polmonite da COVID19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/studio\\_RE\\_Toci\\_17.06.2020.pdf/c32ed144-ce26-d673-6e4d-11d5d0d84836](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/studio_RE_Toci_17.06.2020.pdf/c32ed144-ce26-d673-6e4d-11d5d0d84836)

<sup>31</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *COVID-19: Studio randomizzato italiano, nessun beneficio dal tocilizumab*, available at: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/covid-19-studio-randomizzato-italiano-nessun-beneficio-dal-tocilizumab>

<sup>32</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Uso delle eparine nei pazienti adulti con COVID-19*, available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine\\_update\\_01\\_24.11.2020.pdf/e6188538-9478-9625-55e3-8dcc5dae02c6](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/Eparine_update_01_24.11.2020.pdf/e6188538-9478-9625-55e3-8dcc5dae02c6)

peutica al trattamento della malattia COVID-19, attualmente in sperimentazione, è rappresentata dall'utilizzo di anticorpi prelevati dal sangue di soggetti che hanno già contratto l'infezione. Si stima che sono necessari gli anticorpi di almeno tre pazienti guariti dall'infezione per trattare una singola persona che ha contratto l'infezione SARS-Cov-2<sup>33</sup>. Al fine di incrementare le prove di efficacia e sicurezza a sostegno di questa possibile strategia terapeutica, l'Istituto Superiore di Sanità e l'AIFA hanno avviato a maggio 2020 uno studio multicentrico nazionale randomizzato e controllato per valutare l'efficacia e il ruolo del plasma, ottenuto da pazienti guariti da COVID-19, nel trattamento di forme gravi di infezione da SARS-Cov-2<sup>34</sup>.

5. Vaccini. Ad oggi l'EMA e l'AIFA hanno autorizzato due vaccini a mRNA per il trattamento della malattia COVID-19: Comirnaty (autorizzato da AIFA il 22 dicembre 2020) e COVID-19 Vaccine Moderna (autorizzato da AIFA il 7 gennaio 2021). Entrambi sono stati autorizzati con una procedura "subordinata a condizioni", pertanto dovranno essere forniti ulteriori dati sul profilo di sicurezza ed efficacia che l'EMA provvederà a valutare non appena saranno resi disponibili. I due vaccini per COVID-19 si basano sulla stessa tecnologia a mRNA, una molecola di acido ribonucleico messaggero contenente tutte le informazioni per sintetizzare la proteina Spike nelle cellule della persona vaccinata. Le proteine prodotte stimoleranno il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici i quali, nel caso di una successiva esposizione al virus SARS-Cov-2, riconosceranno le proteine Spike e bloccheranno l'infezione<sup>35</sup>.

Generalmente lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo e costoso che richiede dai 7 ai 10 anni di lavoro, durante i quali gli studi vengono condotti in tappe successive. Gli studi sui nuovi vaccini contro il COVID-19 sono iniziati nel 2020 e in meno di un anno sono stati approvati e distribuiti ai Paesi dalle rispettive aziende produttrici. L'intero processo di sviluppo, approvazione e distribuzione,

<sup>33</sup> C.STASI, S. FALLANI, F. VOLLER, C. SILVESTRI, *Treatment for COVID-19*: cit.

<sup>34</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Plasma: ISS e AIFA, studio nazionale per valutarne l'efficacia*, available at: <https://www.aifa.gov.it/-/plasma-iss-e-aifa-studio-nazionale-per-valutarne-l-efficacia>

<sup>35</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Vaccini a mRNA*, available at: <https://www.aifa.gov.it/vaccini-mrna>

che non ha previsto l'esclusione di alcuna tappa, è stato possibile grazie a diversi fattori quali l'utilizzo di ricerche già condotte in passato sulla tecnologia a RNA messaggero, il reclutamento di ingenti risorse umane ed economiche messe a disposizione in tempi stretti e la conduzione contemporanea delle varie fasi di valutazione. I vaccini, inoltre, sono stati prodotti parallelamente alla conduzione dei processi autorizzativi, con una marcata ottimizzazione delle procedure burocratiche ed amministrative.

Nell'ambito dell'emergenza sanitaria in corso, l'AIFA ha il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche sui medicinali per pazienti con COVID-19. Ad oggi (gennaio 2021), sono in corso 56 sperimentazioni cliniche per COVID-19, autorizzate da AIFA in collaborazione con il Comitato Etico dell'Istituto di malattie infettive "L. Spallanzani", riconosciuto quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi medici per pazienti con COVID-19 (D.Lgs 17 marzo 2020 n. 18, art. 17). La gestione dei trial clinici COVID-19 ha mostrato sin dall'inizio aspetti peculiari quali la velocità di gestione delle sottomissioni, la semplificazione delle procedure regolatorie da parte di AIFA e la diversificazione degli studi, sia relativamente ai farmaci sperimentati che ai disegni di studio seguiti. A fronte di questi nuovi aspetti, sono stati sollevati dei dubbi di natura etica relativamente al rispetto e alla garanzia dei diritti fondamentali dell'uomo nell'ambito di queste nuove sperimentazioni cliniche, condotte seguendo procedure accelerate. In accordo a quanto stabilito dalla Dichiarazione di Helsinki e dal Regolamento 536/2014, infatti, la conduzione di una sperimentazione clinica richiede l'approvazione da parte di un Comitato Etico, responsabile della valutazione e successiva approvazione del progetto di ricerca, assicurandosi che vengano garantiti i principali diritti fondamentali dell'uomo nonché la riservatezza e la protezione dei dati personali dei soggetti interessati. Il Comitato Etico, dunque, svolgendo un'attività di risk e privacy assessment, dovrà assicurandosi che il paziente sia informato sul trattamento sanitario cui sarà sottoposto e sul trattamento dei dati personali da parte dell'ente che promuove la sperimentazione, affinché il paziente possa esprimere il proprio consenso, libero e informato. Inoltre, il Comitato Etico dovrà assicurarsi che l'ente sperimentatore adotti tutte le misure adeguate a proteggere i dati raccolti.

Con l'obiettivo di velocizzare il processo di autorizzazione di uno studio clinico di Fase I, sia su pazienti che su volontari sani, per la cura e prevenzione delle infezioni da SARS-Cov-2, l'AIFA ha pubblicato il 7 maggio 2020 la nuova Determina n°564/2020, al fine di stabilire i requisiti essenziali per l'avvio di tali sperimentazioni cliniche. Le nuove disposizioni hanno avuto effetto dal giorno seguente la loro pubblicazione. La Determina si compone di tre articoli:

– Art. 1: Unità sperimentali di fase I COVID -19. L'Unità sperimentale COVID-19, attivata da una struttura autorizzata, dovrà essere collocata all'interno di una struttura sanitaria dotata di reparto di rianimazione, il cui personale dovrà essere adeguatamente informato sul protocollo di sperimentazione in atto. In ciascuna Unità sperimentale COVID-19 dovranno essere adottate tutte le misure necessarie per evitare la diffusione del contagio intraospedaliero, fornendo tutti i dispositivi di protezione individuali necessari, sia al personale in servizio che ai partecipanti alla sperimentazione. Le Unità sperimentali COVID-19, inoltre, non dovranno attendere 90 giorni per iniziare la sperimentazione e devono essere organizzate in tal modo da garantire la tracciabilità di tutti della sperimentazione. Ciascuna Unità Sperimentale, infine, dovrà individuare una persona responsabile per le comunicazioni con le Autorità Regolatorie.

– Art. 2: Durata delle misure a carattere eccezionale. Tutte le misure previste con tale Determina saranno valide fino al termine dell'emergenza sanitaria in atto. Infine, l'Art.3 riporta le disposizioni finali<sup>36</sup>.

Nell'attuale emergenza sanitaria, l'EMA, l'AIFA e le altre agenzie regolatorie nazionali ricordano a tutti i pazienti affetti da COVID-19 di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa che dovesse manifestarsi in seguito all'assunzione di medicinali, sia quelli per il trattamento del COVID-19 sia quelli il trattamento di condizioni preesistenti o concomitanti, in modo da incrementare le attività di farmacovigilanza e contribuire a migliorare il profilo di sicurezza dei medicinali stessi. In particolare, poiché le conoscenze relative al nuovo virus sono ancora piuttosto limitate, comprese le possibili interazioni

<sup>36</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Determina n°564/2020*, Available at: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina\\_564-2020\\_attivazione\\_centri\\_clinici\\_spe-cliniche\\_fase1.pdf/a7d43d64-e679-Offa-aa54-8391df387a87](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1134592/Determina_564-2020_attivazione_centri_clinici_spe-cliniche_fase1.pdf/a7d43d64-e679-Offa-aa54-8391df387a87).

con i medicinali con cui i pazienti possono essere già in trattamento, la segnalazione di una sospetta reazione avversa ad un medicinale utilizzato per il trattamento del COVID-19, può aiutare a generare nuove evidenze circa l'utilizzo sicuro del prodotto medicinale<sup>37</sup>.

### 3. COVID-19: Pro e contro della ricerca ad alta velocità

I modelli di ricerca forniscono informazioni qualitativamente diverse, in relazione alla loro capacità di rispondere ai quesiti sull'efficacia dello studio. Questa nozione ha dato luogo al concetto di "gerarchia delle evidenze scientifiche", la cui rappresentazione è una piramide<sup>38,39</sup>. Scendendo lungo la piramide, aumenta il rischio di errori correlati al design di studio e i dati forniti sono qualitativamente inferiori (Figura A). Gli studi clinici randomizzati e controllati (*Randomized Controlled Trials* - RCT) sono considerati il *gold standard* per l'identificazione dell'efficacia terapeutica del farmaco quanto più simile a quella reale, dal momento che, rispetto ad altre tipologie di studio, nel loro design i fattori confondenti che influenzano i risultati sono minimizzati<sup>40</sup>.

Infatti, gli RCT permettono la raccolta di dati completa, accurata, imparziale e standardizzata. Tuttavia, nonostante il loro ruolo riconosciuto nella gerarchia delle evidenze scientifiche, tali tipi di studi presentano una serie di svantaggi. Lo sviluppo di un RCT richiede generalmente lunghi tempi e ingenti risorse economiche. Inoltre, i risultati dello studio sono ottenuti da una popolazione arruolata in se-

<sup>37</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Segnalazione di sospette reazioni avverse ai medicinali nei pazienti con COVID-19*, Available at: <https://www.aifa.gov.it/-/segnalazione-di-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali-nei-pazienti-con-covid-19>.

<sup>38</sup> L. SALVADOR-CARULLA, S. LUKERSMITH, W. SULLIVAN, *From the EBM pyramid to the Greek temple: a new conceptual approach to Guidelines as implementation tools in mental health*, in «Epidemiology and Psychiatric Sciences», XXVI, 2, 2017. Aprile pp. 105-14.

<sup>39</sup> A. FERNANDEZ, J. STURMBERG, S. LUKERSMITH, R. MADDEN, G. TORKFAR, R. COLAGIURI, L. SALVADOR-CARULLA. *Evidence-based medicine: is it a bridge too far?*, in «Bmc Journal - Health Research Policy And Systems», XIII, 2015 Novembre 6, pp. 13-66.

<sup>40</sup> A. LA CAZE, B. DJULBEGOVIC E S. SENN, *What does randomisation achieve?*, in «BMJ Evidence-Based Medicine», XVII, 1, 2012 Febbraio, pp. 1-2.



guito a criteri di inclusione ben definiti e standardizzati e pertanto non possono essere generalizzati tal quali alle popolazioni non eleggibili per il trial ma presenti nella reale pratica clinica. Per tale ragione, i risultati ottenuti dagli RCT sono correlati ad un certo grado di incertezza sul profilo di efficacia e sicurezza di nuovi farmaci.

Nonostante ciò, negli ultimi anni l'Agenzia regolatoria statunitense (*Food and Drug Administration* - FDA) ed EMA hanno entrambe implementato le loro procedure al fine di ridurre i tempi di revisione per le autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci con potenziale valore terapeutico aggiunto. In particolare, EMA utilizza un'ampia gamma di strumenti legali per ottenere l'accesso tempestivo a farmaci promettenti, compresi i programmi di uso compassionevole<sup>41</sup>, la valutazione e l'autorizzazione accelerata<sup>42</sup>, rafforzata di recente con l'introduzione dello schema PRIME<sup>43</sup> e autorizzazione al-

<sup>41</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004*, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

<sup>42</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Accelerated assessment*, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>

<sup>43</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *PRIME: priority medicines*, Available at:

l'immissione in commercio (AIC) condizionata (*Conditional Marketing Authorisation* - CMA)<sup>44</sup>. Tutte queste procedure possono essere applicate solo quando il medicinale presente nella richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, il cui sviluppo non è ancora del tutto concluso, è di grande interesse per la salute pubblica. Tuttavia, il rilascio di un'AIC tramite uno di questi strumenti prevede che vengano forniti ulteriori dati dopo l'autorizzazione. Infatti, il titolare di AIC sarà tenuto a completare attraverso obblighi specifici (studi in corso o nuovi) al fine di fornire dati completi che confermino che il rapporto rischio/beneficio è positivo. Una volta ottenuti dati completi sul prodotto, l'AIC può essere convertita in un'autorizzazione all'immissione in commercio standard, inizialmente per 5 anni e successivamente potrà essere rinnovata con validità illimitata. Questi strumenti hanno rivestito un ruolo importante nell'emergenza pandemica in atto, in quanto hanno permesso l'approvazione sia di farmaci per il trattamento di COVID-19 che di vaccini per la prevenzione dell'infezione.

La pandemia causata da SARS-CoV-2 a partire dal dicembre 2019 ha portato a sostanziali cambiamenti nell'assistenza sanitaria e a notevoli rischi per la salute pubblica, influenzando notevolmente la progettazione gli studi clinici in corso volti a prevenire o curare malattie diverse da COVID-19. In uno scenario post-pandemico, la generalizzabilità dei risultati ottenuti negli studi clinici di valutazione del profilo di efficacia e sicurezza degli interventi studiati potrebbe essere compromessa da modifiche sostanziali alle procedure specificate dal protocollo per aderenza e ritenzione dei partecipanti allo studio, senza accurate considerazioni sulle conseguenze dell'analisi statistica. Al fine di garantire la sicurezza dei partecipanti, di seguire le GCP e ridurre al minimo i rischi per l'integrità della sperimentazione durante la pandemia, le sperimentazioni dovrebbero raggiungere un reclutamento tempestivo, un'adeguata aderenza alle procedure specifi-

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>

<sup>44</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Conditional marketing authorisation*, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

cate dal protocollo, elevata ritenzione dei partecipanti e analisi statistiche adeguate per minimizzare il rischio di errori<sup>45</sup>.

Nonostante a dicembre 2019 le informazioni su SARS-CoV-2 e sulla malattia provocata fossero scarse se non inesistenti, ad oggi tale virus è oggetto di studio su scala senza precedenti. Nel quadro dell'emergenza sanitaria pubblica, il segreto accademico è stato sospeso, le collaborazioni scientifiche sono notevolmente incrementate e le riviste mediche importate hanno creato una sezione dedicata a COVID-19 di libero accesso a tutti.

Più di 500 studi clinici sono stati registrati a livello nazionale e internazionale già ad aprile 2020. Tra questi, sono stati condotti diversi studi per la valutazione dell'efficacia di farmaci quali lopinavir - ritonavir, favipiravir, idrossiclorochina da sola o in associazione con azitromicina, e di diverse terapie promettenti a base di remdesivir, inibitori IL-6 (tocilizumab e sarilumab), terapia con plasma di pazienti convalescenti e vaccini, per alcuni dei quali l'arruolamento è ancora in corso<sup>46</sup>.

Una sperimentazione clinica così rapida, definita anche come ricerca clinica ad alta velocità, è risultata necessaria e motivata dall'emergenza sanitaria in corso e, nel contesto pandemico da COVID-19, presenta una serie di vantaggi e di svantaggi.

Il vantaggio più importante della ricerca clinica ad alta velocità nel contesto del Covid-19 è l'autorizzazione più rapida degli studi clinici. La maggior parte dei paesi europei, infatti, ha messo in atto procedure di *Fast track* per la valutazione e l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche legate alla gestione della pandemia COVID-19. In molti paesi, le agenzie regolatorie hanno emesso linee guida ufficiali per le procedure accelerate e alcuni di essi coprono anche il processo di revisione etica da parte del Comitato Etico. In Italia, primo tra i paesi europei ad essere colpito duramente dalla pandemia CO-

<sup>45</sup> T.R. FLEMING, D. LABRIOLA, J. WITTES, *Conducting Clinical Research During the COVID-19 Pandemic: Protecting Scientific Integrity*, in «JAMA», CCCXXIV, 1, 2020, pp 33-34.

<sup>46</sup> K. THORLUND, L. DRON, J. PARK, G. HSU, J.I. FORREST, E.J. MILLS, *A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19*. in «Lancet Digital Health», II, 6, 2020 Giugno pp e286-e287.



VID-19, sono state adottate rapidamente misure straordinarie per contenere il contagio e curare i pazienti<sup>47</sup>.

Pertanto, sono state messe in atto nuove disposizioni per accelerare il processo di approvazione delle sperimentazioni cliniche e degli usi compassionevoli. Per il periodo dell'emergenza, infatti, la valutazione delle sperimentazioni cliniche relative a farmaci per COVID-19 è svolta dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, il quale rilascia pareri favorevoli per l'intero territorio nazionale, al fine di velocizzare il processo di approvazione grazie ad un unico organo nazionale, al posto della moltitudine di Comitati Etici competenti in base a criteri territoriali<sup>48</sup>.

Tuttavia, una ricerca clinica così rapida rischia di inficiare la qualità dello studio, provocando confusione dell'opinione pubblica e aspettative irrealistiche. In particolare, molti studi sono condotti su un numero limitato di pazienti. Sebbene gli studi a braccio singolo e di piccole dimensioni siano generalmente più facili e veloci da eseguire, d'altro canto non consentono confronti diretti e di conseguenza forniscono risultati meno certi. In uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ad esempio, è stato evidenziato un significativo miglioramento del quadro clinico di pazienti affetti da grave COVID-19 trattati con almeno una dose di remdesivir ad uso compassionevole. Tuttavia, lo studio ha arruolato solo 61 pazienti e ha utilizzato i dati di soli 53 partecipanti, in quanto per 7 pazienti i dati post trattamento non erano disponibili e in un caso il paziente è stato trattato con un dosaggio errato. Inoltre, lo studio è stato condotto in assenza di un braccio di controllo<sup>49</sup>.

<sup>47</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Sperimentazioni cliniche - COVID-19*, Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>

<sup>48</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Circolare Sulle Procedure Semplificate Per Gli Studi E I Programmi Di Uso Terapeutico Compassionevole Per L'emergenza Da Covid-19*. Disponibile al link: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/CIRCOLARE\\_ART40\\_studi\\_programmi\\_COVI-19\\_22.05.2020.pdf/ca6d36a9-caa6-9ad4-31fc-4e44acae480d](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/CIRCOLARE_ART40_studi_programmi_COVI-19_22.05.2020.pdf/ca6d36a9-caa6-9ad4-31fc-4e44acae480d)

<sup>49</sup> J. GREIN, N. OHMAGARI, D. SHIN, G. DIAZ, E. ASPERGES, A. CASTAGNA, T. FELDT, G. GREEN, M.L. GREEN, F.X. LESCURE, E. NICASTRI, R. ODA, K. YO, E. QUIROS-ROLDAN, A. STUDEMEISTER, J. REDINSKI, S. AHMED, J. BERNETT, D. CHELIAH, D. CHEN, S. CHIHARA, S.H. COHEN, J. CUNNINGHAM, A. D'ARMINIO MONFORTE, S. ISMAIL, H. KATO, G. LAPADULA, E. L'HER, T. MAENO, S. MAJUMDER, M. MASSARI, M. MORA-RILLO, Y. MUTOH, D. NGUYEN, E. VERWEIJ, A. ZOUFALY, A.O.

Proprio la mancanza di un braccio di controllo o di un controllo adeguato rappresenta un ulteriore limite degli studi condotti nello scenario della ricerca ad alta velocità. Le conclusioni che possono essere tratte da uno studio senza un gruppo controllo risultano limitate e necessitano di ulteriori indagini per la definizione del beneficio del trattamento. Tra l'altro, in alcuni studi, il farmaco in sperimentazione è stato somministrato in associazione ad molteplici terapie, per intervenire sui vari stadi della malattia, pertanto è difficilmente intuibile il vero effetto dell'intervento terapeutico<sup>50</sup>.

Inoltre, spesso si tratta di studi sottodimensionati e ciò non permette di rilevare differenze tra i bracci di trattamento. Sempre su remdesivir, è stato condotto uno studio, pubblicato su *The Lancet*, in cui il farmaco non ha mostrato un'efficacia statisticamente significativo clinicamente importante rispetto al braccio di controllo. Tuttavia, lo studio era sottodimensionato, in quanto il calcolo post-hoc indicava una potenza del 58%, riferito a 236 partecipanti i cui dati erano disponibili, e per tale ragione i risultati sono da considerarsi inconcludenti<sup>51</sup>.

Un altro punto a sfavore della ricerca ad alta velocità è correlato al design degli studi, infatti molti RCT pubblicati non sono sempre risultati ben progettati. Ad esempio, molti studi clinici condotti per la valutazione dell'efficacia dell'idrossiclorochina nel trattamento di COVID-19 non hanno raggiunto livelli di certezza e confidenza appropriati in quanto le metodologie degli studi pubblicati non erano robuste e i risultati erano in gran parte mitigati da bias di selezione e bias confondenti residui<sup>52</sup>.

OSINUSI, A. DEZURE, Y. ZHAO, L. ZHONG, A. CHOKKALINGAM, E. ELBOUDWAREJ, L. TELEP, L. TIMBS, I. HENNE, S. SELLERS, H. CAO, S.K. TAN, L. WINTERBOURNE, P. DESAI, R. MERA, A. GAGGAR, R.P. MYERS, D.M. BRAINARD, R. CHILDS, T. FLANNIGAN, *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19*. in «New England Journal Medicine», CCCLXXXII, 24, 2020 Giugno; pp. 2327-2336.

<sup>50</sup> H. BAUCHNER, P.B. FONTANAROSA, *Randomized Clinical Trials and COVID-19: Managing Expectations*. in «JAMA», CCCXXIII, 22, 2020, pp. 2262-2263.

<sup>51</sup> J.D. NORRIE, *Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies*. in «The Lancet», CCCXCV, 10236, 2020 Maggio, 16; pp. 1525-1527.

<sup>52</sup> P.E. ALEXANDER, V.B. DEBONO, M.J. MAMMEN, A. IORIO, K. ARYA, D. DENG, E. BROCARD, W. ALHAZZANI, *COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine*, in «Journal of Clinical Epidemiology», CXXIII, 2020 Luglio, pp. 120-126.

Alcune sperimentazioni sono condotte da università e aziende in Europa che o non hanno precedenti di archiviazione dei risultati delle prove con un database europeo o non lo hanno fatto in passato, con conseguente rischio che le prestazioni passate possano minare la continua ricerca di trattamenti sicuri ed efficaci<sup>53</sup>.

È da evidenziare che la progettazione di molti studi è avvenuta in assenza di molte informazioni emergenti che migliorano la conoscenza del decorso della malattia e delle sue implicazioni. Pazienti affetti da COVID-19 e in condizioni critiche presentano spesso manifestazioni differenti, incluse coagulopatia evidente, ipossia marcata ed estesa attivazione infiammatoria, con conseguente eterogeneità di risposta al trattamento farmacologico, correlata allo stadio della malattia e ai suoi sintomi clinici. Ad esempio, agenti diretti contro marker infiammatori, come alcune citochine, risultano molto efficaci solo quando l'infiammazione non è pronunciata, ma non in pazienti con cascata infiammatoria attivata marcatamente. Dal momento che il numero di pazienti arruolati in molti studi è limitato, soltanto in alcuni studi è possibile condurre appropriate analisi secondarie e dei sottogruppi, analisi aggiuntive che dovrebbero essere considerare esplorative.

Un altro importante punto da considerare sono gli outcome degli studi, solitamente comprendenti tempo per risoluzione dei sintomi, il miglioramento delle anomalie di laboratorio o radiografiche, la riduzione dell'uso della ventilazione meccanica e la riduzione della mortalità. Sebbene quest'ultimo sia un importante outcome clinico, strettamente associato all'uso della ventilazione meccanica, solo pochi RCT sono sufficientemente potenti da analizzare oggettivamente la differenza nella mortalità. È da sottolineare che l'interpretazione dei risultati e la valutazione degli outcome, come la risoluzione dei sintomi, risulta essere maggiormente problematica negli studi non condotti in cieco. Inoltre, anche uno studio di grande successo è probabile che riduca l'outcome di mortalità con una differenza assoluta dal 5% al 10%, pertanto il numero minimo per il trattamento sarà tra 10-20, mentre per differenze assolute minori è richiesto un numero maggiore da trattare. Si evince, dati questi numeri, che la maggior parte dei pazienti potrebbe non trarre alcun beneficio nemmeno da

<sup>53</sup> E. SILVERMAN, *Some Covid-19 trial sponsors never posted other study results in an EU database. Will they hide data again?*, in «Pharmalot», 2020 Giugno 17.

un trattamento efficace. Nonostante la riduzione dell'intubazione e della degenza ospedaliera evidenziati in alcuni studi rappresentino un passo avanti contro COVID-19, è impossibile affermare con certezza che questi risultati siano stati ottenuti grazie al trattamento sperimentale.

Per tali ragioni, è fondamentale che tutti gli sperimentatori condividano i risultati provenienti da studi simili al fine di ottenere una migliore conoscenza e l'interpretazione dei dati di efficacia/sicurezza dei trattamenti e sul decorso della patologia<sup>54</sup>.

Per superare questi limiti intrinseci delle metodologie negli studi di COVID-19 è necessario un supporto da parte delle agenzie regolatorie e il rispetto di etica, statistica ed epidemiologia nel progetto di ricerca clinica.

Come precedentemente detto, EMA ha messo in campo una serie di procedure accelerate per velocizzare il processo di sviluppo e autorizzazione dei trattamenti efficaci contro il COVID-19. Tali misure sono frutto del piano di emergenza sanitaria attivato nelle prime settimane di pandemia al fine di garantire processi regolatori snelli, supportati da evidenze solide e robuste a garanzia della sicurezza, efficacia e alta qualità dei medicinali approvati<sup>55</sup>.

L'Agenzia Europea ha istituito una Task Force per il contrasto della pandemia (CORONA Virus Disease-EMA Task Force - COVID-ETF) al fine di occuparsi della revisione flessibile e rapida dei medicinali. COVID-ETF è costituita da gruppo di esperti scientifici del network europeo e lavora a stretto contatto con il Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP) dell'Agenzia ed attinge alle competenze delle agenzie regolatorie dei medicinali europee per garantire una rapida e coordinata risposta alla pandemia<sup>56</sup>.

<sup>54</sup> H. BAUCHNER, P.B. FONTANAROSA, *Randomized Clinical Trials and COVID-19*, cit.

<sup>55</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Guidance for medicine developers and other stakeholders on COVID-19*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/guidance-medicine-developers-other-stakeholders-covid-19>

<sup>56</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf)

Inoltre, nelle fasi iniziali di ricerca e sviluppo di potenziali medicinali o vaccini contro il COVID-19 le misure di sostegno accelerate da parte dell'EMA prevedono una consulenza scientifica fornita gratuitamente entro 20 giorni, anziché 40/70. Sempre 20 giorni, invece di 120, sono impiegati per l'approvazione dei piani di indagine pediatrica (PIP) e sul controllo della loro conformità.

Un altro degli strumenti regolatori disponibili all'Agenzia per velocizzare la valutazione di promettenti farmaci sperimentali durante l'emergenza sanitaria è la *rolling review*. Grazie a tale strumento, EMA inizia eccezionalmente a valutare i dati mentre la sperimentazione del farmaco è ancora in corso e permette, una volta presentata la domanda, la rapida autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, in quanto i dati sono stati precedentemente esaminati. Ogni *rolling review* ha una durata di circa 2 settimane, in base ai dati da esaminare<sup>57</sup>.

Il primo farmaco autorizzato grazie alla *rolling review* è stato remdesivir per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni affetti da COVID-19 i cui dati, provenienti dallo studio NIAID-ACTT-1 e dai dati di supporto provenienti da altri studi, sono stati valutati dal CHMP supportato da COVID-ETF in un lasso di tempo eccezionalmente breve. Infatti, la valutazione dei dati è iniziata fin dal 30 aprile 2020, con analisi dei dati di qualità, produzione, dati non clinici, clinici preliminari e di sicurezza a supporto dei programmi ad uso compassionevole, mentre la domanda di immissione in commercio è stata presentata il 5 giugno e raccomandazione all'autorizzazione il 25 giugno 2020<sup>58</sup>. Con la stessa procedura sono stati valutati e autorizzati i vaccini a mRNA attualmente in uso<sup>59</sup>.

<sup>57</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19*, Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf)

<sup>58</sup> EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation*, Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation#:~:text=Remdesivir%20is%20the%20first%20medicine,data%20as%20they%20become%20available>.

<sup>59</sup> ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Sviluppo valutazione e approvazione dei vaccini contro COVID-19*, Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-sviluppo-valutazione-approvazione>

Gli enti Regolatori promuovono, inoltre, una sperimentazione ben progettata. Ad esempio, la WHO ha avviato lo studio mondiale *Solidarity* a marzo 2020, per affrontare la significativa necessità di una sperimentazione clinica tempestiva e su larga scala al fine di valutare i potenziali trattamenti per COVID-19. Lo studio ha arruolato quasi 12000 pazienti in 500 siti ospedalieri localizzati in oltre 30 paesi a livello globale e valuta i 3 importanti esiti sui pazienti (mortalità, necessità di ventilazione assistita e durata della degenza ospedaliera) di quattro opzioni di trattamento (remdesivir, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir e interferone) rispetto allo standard di cura. In totale, 116 paesi in tutte le 6 regioni della WHO hanno espresso interesse a partecipare allo studio. L'arruolamento di nuovi pazienti e l'aumento del numero dei partecipanti in studio, renderanno più rapidi i risultati<sup>60</sup>.

Per migliorare la qualità degli studi COVID-19 è, pertanto, necessario considerare i seguenti aspetti:

- Ottenere dati clinici corretti e comprendere la complessità degli endpoint clinici, tenendo conto che la situazione emergenziale richiede una gestione specifica dei dati di sicurezza, di consenso dei pazienti e delle dichiarazioni etiche e che endpoint di rilevanza minore richiedono modelli complessi per la gestione delle variabilità tempo dipendenti
- Comprendere le insidie statistiche comuni di uno studio di epidemiologia clinica, sviluppare strategie di analisi appropriate, comunicare gli effetti statistici e distinguerli dagli artefatti: i dati clinici sono strettamente correlati al tempo e richiedono modelli statistici avanzati per evitare insidie (selezione, durata, tempo immortale e rischio di concorrenza) che potrebbero compromettere la validità del dato. La raccolta e l'analisi dei dati dovrebbe avvenire con modalità standardizzate e dovrebbero essere prontamente comunicati con dichiarazioni chiare e trasparenti.
- Sintetizzare rapidamente le prove, attraverso la pubblicazione

<sup>60</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, “*Solidarity*” clinical trial for COVID-19 treatments. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

di revisioni scientifiche, considerate i più alti livelli di evidenza scientifica.

- Garantire un'adeguata qualità della ricerca pubblicata, cercando di evitare errori dovuti alla fretteosità di pubblicazione.
- Condivisione dei dati (compresi i dati individuali dei pazienti), per consentire una scienza aperta al fine di contrastare al meglio l'emergenza globale<sup>61</sup>.

In conclusione, è possibile affermare che la produzione, la raccolta, l'analisi, la segnalazione e la pubblicazione di dati clinici in tempi brevi richiesti durante una pandemia è correlata a notevoli sfide. Dato il ritmo accelerato con cui emergono le informazioni e i risultati delle sperimentazioni, esiste un'urgente necessità di monitorare continuamente le sperimentazioni cliniche, per evitare inutili duplicazioni degli sforzi e capire quali esami sono effettuati. Inoltre, per generare prove robuste, gli studi su COVID-19, dovrebbero essere adeguatamente finanziati, coinvolgere un gran numero di partecipanti ed essere ben progettati. Infatti, ridurre il rigore tipico degli studi non porterebbe ad alcun beneficio, potrebbe distorcere la conoscenza COVID-19 e rinviare una soluzione reale per la pandemia. Infine, è fondamentale incentivare la collaborazione tra centri e la condivisione dei risultati dei vari studi per ottenere informazioni complete ed utili per il contrasto dell'emergenza sanitaria in corso.

<sup>61</sup> M. WOLKEWITZ, L. PULJAK, *Methodological challenges of analysing COVID-19 data during the pandemic*, in «BMC Medical Research Methodology», XX, 1, 2020 Aprile 14; pp. 81.





CONSIGLIA RICCARDI - ANNAMARIA MASCOLO - LIBERATO BERRINO\*

LA SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI FARMACI  
E IL RUOLO DEI COMITATI ETICI  
NELL'EPOCA COVID-19

L'incessante attività di ricerca sperimentale per contrastare l'infezione da coronavirus SARS-CoV-2 – dichiarata pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'11 marzo 2020 – ha determinato una accelerazione nella valutazione e conduzione delle diverse fasi di sperimentazione di medicinali o di vaccini.

Uno degli strumenti normativi, al cui scopo ha fatto ricorso l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), è stato la «*rolling review*», una procedura di revisione ciclica accelerata che consente una valutazione dei dati di efficacia e sicurezza di un farmaco o di un vaccino via via che si rendono disponibili. Nelle situazioni di emergenza, questa procedura, garantisce una valutazione quanto più rapida possibile e, al contempo, completa e approfondita di tutti i requisiti necessari in termini di sicurezza, efficacia e qualità del prodotto<sup>1</sup>.

Trattandosi di una emergenza globale, anche altre Agenzie Regolatorie internazionali, come la *Food and Drug Administration* (FDA), hanno adottato procedure accelerate per poter rendere disponibili terapie farmacologiche utili a contrastare la malattia Covid-19. Tra le ultime molecole approvate, in accordo a suddette procedure rientrano gli anticorpi monoclonali, per i quali la FDA ne ha autorizzato l'uso

\* Consiglia Riccardi, Specializzanda in Farmacologia e Tossicologia Clinica presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi della Campania «L. Vanvitelli».

Annamaria Mascolo, PhD in Medicina Traslazionale, Specializzanda in Farmacologia e Tossicologia Clinica presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi della Campania «L. Vanvitelli».

Liberato Berrino, Ordinario di Farmacologia presso la Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli», Presidente del Comitato Etico dell'Università degli Studi della Campania «Luigi Vanvitelli» - Azienda Ospedaliera Universitaria «Luigi Vanvitelli» – Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale «Ospedali dei Colli».

<sup>1</sup> AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI, *EMA starts rolling review of remdesivir for COVID-19*, 30 aprile 2020: <https://www.ema.europa.eu/>

in emergenza. A tale classe terapeutica appartengono il bamlanivimab e l'etesevimab della Eli Lilly (anticorpi monoclonali IgG1 neutralizzanti che si legano al dominio di legame del recettore con la proteina *spike* di SARS-CoV-2) e la combinazione di casirivimab e imdevimab della Regeneron, due anticorpi prodotti in laboratorio, noti per essere stati somministrati al Presidente Trump.

### 1. *Standard etici e di qualità nelle sperimentazioni cliniche in fase pandemica*

In questo scenario mondiale – in cui l'attività di ricerca si caratterizza per l'esigenza di conseguire risultati in tempi brevi – ancor più necessario è garantire un elevato standard di qualità nella conduzione di sperimentazioni cliniche, affinché le stesse siano efficaci e non dannose per i soggetti partecipanti. Dunque, è indispensabile che la sperimentazione, il protocollo e tutta la documentazione a corredo, dimostrino in maniera inequivocabile che lo studio sia scientificamente ed eticamente valido e che preveda un opportuno bilanciamento tra i rischi e i benefici, al fine di garantire la tutela dei diritti, della salute e del benessere dei partecipanti alla ricerca, così come avviene in condizioni di normalità<sup>2</sup>.

In tale contesto emergenziale, a marzo del 2020, l'OMS è intervenuta fortemente sull'aspetto della garanzia della scientificità e dell'eticità dei protocolli sperimentali, affinché la ricerca clinica fosse condotta in maniera certamente rapida, ma rispettando i requisiti di scientificità ed eticità.

Infatti, soprattutto in contesti emergenziali, la conduzione di ricerche cliniche è un imperativo etico più che nelle condizioni di normalità, avendo come obiettivo un'adeguata organizzazione delle attività di ricerca in modo da poter evitare che personale, strutture, attrezzature o altre risorse necessarie, possano essere sottratte ad attività di assistenza per la patologia pandemica.

Per ridurre lo spreco di risorse ed evitare duplicazioni e studi sot-

<sup>2</sup> ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Rapporti ISS COVID-19 n. 47/2020 - Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici. Versione del 29 maggio 2020.* <https://www.iss.it/>

todimensionati, è importante promuovere soprattutto attività collaborative di ricerca a livello nazionale e internazionale, favorendo «partnership» tra differenti *stakeholders* (ricercatori, enti regolatori, aziende del farmaco e accademie).

Il «distillato» di standard etici richiamati dall'OMS per la ricerca clinica, durante questo periodo emergenziale, è rappresentato da:

- validità scientifica;
- collaborazione tra i vari gruppi di ricerca;
- partecipazione equa e volontaria;
- rispetto morale dei partecipanti e delle comunità che sono coinvolte nella pandemia;
- valore sociale;
- rapporto rischio beneficio
- revisione indipendente degli studi, che rappresenta uno dei ruoli principali dei Comitati Etici nella valutazione dei protocolli di ricerca<sup>3</sup>.

Difatti i comitati etici rivestono un ruolo centrale nella sperimentazione clinica, anche e soprattutto nel corso di emergenze sanitarie mondiali, quale quella che attualmente coinvolge il pianeta.

Il D.lgs n. 211 del 2003, all'art. 2 fornisce la definizione di Comitato Etico, quale: «*organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato*»<sup>4</sup>; invece, il D.M. 8 febbraio 2013 ne disciplina la composizione, l'organizzazione e il funzionamento<sup>5</sup>.

<sup>3</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Ethical standards for research during public health emergencies: Distilling existing guidance to support COVID-19 R&D*. <https://www.who.int/>

<sup>4</sup> GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, *DECRETO 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*. <https://www.gazzettaufficiale.it/>

<sup>5</sup> GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, *DECRETO 8 febbraio*

2. *In che modo i Comitati Etici possono migliorare le loro performance circa l'attività in questo contesto d'emergenza?*

Le raccomandazioni fornite dall'OMS mirano a migliorare le tempistiche di valutazione dei protocolli di ricerca clinica in un contesto emergenziale. Nello specifico mirano ad: aumentare la frequenza degli incontri tra i vari componenti, utilizzando la modalità telematica, via web, nonché adottando modelli standard di protocolli o parti di essi, che possano aiutare gli sperimentatori nella stesura dei propri protocolli in modo tale che siano elaborati in maniera adeguata e completa per tutti gli aspetti che li caratterizzano.

Altri suggerimenti forniti dall'OMS auspicano la preparazione di «*checklist*» per il controllo della documentazione, l'indicazione dei tempi massimi di risposta per i progetti da valutare, chiedendo a più relatori la revisione e la discussione dei protocolli sottoposti a valutazione e qualsiasi altra azione pratica e concreta che sia finalizzata a dare un contributo preciso, approfondito e allo stesso tempo rapido.

Un problema importante – presentatosi dall'inizio della pandemia – concerne il consenso informato, o meglio, l'ottenimento dello stesso in maniera accelerata. A tal proposito, l'EMA suggerisce la possibilità di fornire un consenso orale, qualora sia complicato ottenerne uno scritto, sia pure in presenza di un testimone, che possa firmare in luogo del paziente. Ed ancora, nell'ipotesi in cui il paziente si trovi in condizioni critiche che impediscano di ottenere direttamente (o tramite un legale rappresentante) il consenso in tempi utili, viene a prospettarsi la possibilità di raccogliere lo stesso in un secondo momento, a fronte di una dichiarazione scritta del personale sanitario che ne formalizzi le motivazioni. In ogni caso, l'EMA precisa che, a prescindere dalle diverse modalità «rapide» d'emergenza utilizzabili per l'ottenimento del consenso informato, permane sempre la necessità di ottenere, appena possibile, un secondo consenso con valenza confermativa di quello in precedenza acquisito, mediante l'utilizzo delle procedure standard<sup>6</sup>.

2013 *Criteria per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*. <https://www.gazzettaufficiale.it/>

<sup>6</sup> ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Rapporti ISS COVID-19 n. 47/2020 - Etica della ricerca durante la pandemia di COVID-19: studi osservazionali e in particolare epidemiologici*. Versione del 29 maggio 2020. <https://www.iss.it/>

### 3. Chi valuta le sperimentazioni cliniche su COVID-19 in Italia?

Nell'ambito dei provvedimenti emergenziali emanati per contrastare la malattia indotta dal nuovo Coronavirus, e al fine di migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle evidenze scientifiche disponibili sui medicinali, sono state adottate una serie di norme in materia di sperimentazioni cliniche di farmaci o vaccini contro Covid-19. Nello specifico il D.L. n. 23 dell'8 aprile 2020, il cui art. 40 reca «*Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID*» che ha sostituito il Decreto Legge 17 marzo 2020 n. 18 art.17 «*Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da COVID*»<sup>7</sup>; la Circolare AIFA del 22 maggio 2020 sulle «*Procedure semplificate per gli studi e gli usi compassionevoli per l'emergenza da COVID-19*», che ha fornito indicazioni sull'applicazione del D.L. 8/4/2020 n. 23, art. 40<sup>8</sup>; ed infine la Comunicazione AIFA sulla «*Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)*» emanata per la prima volta il 12 marzo 2020 e aggiornata il 7 aprile 2020<sup>9</sup>.

In accordo alle norme succitate per la valutazione etica degli studi clinici in pazienti covid-19, limitatamente al periodo dello stato di emergenza, gli studi trasmessi dai promotori (profit e no profit) sono valutati preliminarmente dalla Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA; successivamente sono sottoposti al vaglio dell'Autorità competente AIFA (Ufficio Sperimentazione Clinica) e dal Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano per pazienti con Covid-19. Sono approvati solo i progetti che hanno avuto

<sup>7</sup> GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, Art.40 DECRETO-LEGGE 8 APRILE 2020 n. 23. *Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID*. <https://www.gazzettaufficiale.it/>

<sup>8</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Circolare sulle procedure semplificate per gli studi e i programmi di uso terapeutico compassionevole per l'emergenza da COVID-19*. <https://www.aifa.gov.it/>

<sup>9</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Comunicazione AIFA (Versione 2 del 7 aprile 2020) sulla Gestione degli studi clinici in Italia in corso di emergenza COVID-19 (coronavirus disease 19)* <https://www.aifa.gov.it/>

un parere favorevole da parte della CTS, di AIFA e del Comitato Etico dell'Istituto Lazzaro Spallanzani.

A questo punto, in caso di approvazione, il Comitato Etico Unico Nazionale emette il Parere Unico Nazionale e, conseguentemente, l'AIFA pubblica il parere ed il protocollo sul proprio sito. In ultima battuta, i Comitati Etici satelliti prendono atto del Parere Unico Nazionale, compilando in Osservatorio, per studi interventistici farmacologici, l'appendice 8 allo studio in questione, ossia il «Modello di comunicazione al Promotore della decisione del Comitato Etico del centro Collaboratore relativa al Parere Unico», secondo quanto disposto dal DL 21 dicembre 2007.

Infine, l'art. 40 del D.L. n. 23/2020, prevede la «valutazione centralizzata» anche per studi sperimentali di fase I<sup>10</sup>.

Sulla base di quanto riportato, la legislazione emergenziale ha optato per un accentramento di funzioni temporaneo e «per materia», cercando di velocizzare i tempi di valutazione e di approvazione dei protocolli di ricerca.

In riferimento, invece, all'uso compassionevole, disciplinato dal DM 07/09/2017, è possibile distinguere tra l'uso compassionevole, legato ad un programma di uso terapeutico, presentato da parte dell'industria farmaceutica che produce il farmaco, per l'impiego del medicinale sperimentale in più pazienti, sulla base di un vero e proprio protocollo clinico predefinito ed identico per tutti i pazienti partecipanti, e l'uso terapeutico nominale, cioè l'impiego di medicinali sperimentali su base nominale, per singoli pazienti, in base a evidenze scientifiche robuste e consolidate e non nell'ambito di un protocollo clinico definito.

Il ricorso all'uso compassionevole impone, pertanto, una valutazione rigorosa delle evidenze scientifiche, seguita da un'attenta valutazione etica, per evitare che l'accesso a farmaci sperimentali degeneri in un uso inappropriato, incongruo e non più controllato.

In tale contesto pandemico, la Circolare AIFA 22 maggio 2020 sulle procedure semplificate per gli studi ed i programmi di uso terapeutico compassionevole in emergenza COVID-19, prevede che questi ultimi siano ad appannaggio dell'AIFA e del Comitato Etico

<sup>10</sup> GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA, Art.40 DECRETO-LEGGE 8 APRILE 2020 n. 23. Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID. <https://www.gazzettaufficiale.it/>

Unico Nazionale «L. Spallanzani», mentre l'autorizzazione all'uso terapeutico nominale rimanga di competenza dei Comitati Etici territoriali<sup>11</sup>.

#### 4. Cosa accade negli altri Paesi Europei?

La Francia ha identificato due Comitati Etici autorizzati a valutare le sperimentazioni cliniche per il COVID-19. I due organi valuteranno la sperimentazione separatamente, in parallelo, e dovranno entrambi dare un parere favorevole affinché la sperimentazione clinica abbia luogo<sup>12</sup>.

Nel Regno Unito, per l'emergenza COVID-19, si applica la procedura «*fast-track*», cioè un'approvazione accelerata da parte degli ottanta Comitati Etici operanti sul territorio. Dunque, non si punta alla «centralizzazione» mediante un Comitato Etico Unico, ma alla rapidità della valutazione e del protocollo sperimentale su COVID-19<sup>13</sup>.

In Danimarca, invece, si segue un meccanismo intermedio, utilizzando emendamenti per facilitare la partecipazione dei pazienti alla sperimentazione<sup>14</sup>.

Infine, in Germania le autorità regolatorie, il 20 marzo 2020, hanno pubblicato un documento di orientamento che fornisce raccomandazioni riguardanti le sperimentazioni cliniche e le persone coinvolte in esse, come ad esempio misure temporaneamente previste per la verifica dei dati e il monitoraggio presso i siti di sperimentazione<sup>15</sup>.

<sup>11</sup> AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, *Circolare sulle procedure semplificate per gli studi e i programmi di uso terapeutico compassionevole per l'emergenza da COVID-19*. <https://www.aifa.gov.it/>

<sup>12</sup> AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ, *Covid 19 - Ongoing clinical trials*. <https://www.ansm.sante.fr>

<sup>13</sup> NHS HEALTH RESEARCH AUTHORITY, *Fast track review guidance for COVID-19 studies*. <https://www.hra.nhs.uk>

<sup>14</sup> LAEGE MIDDEL STYRELSEN DANISH MEDICINES AGENCY, *Extraordinary measures for clinical trials due to COVID-19*. (07 ottobre 2020): <https://laegemiddelstyrelsen.dk>

<sup>15</sup> FEDERAL INSTITUTE FOR DRUGS AND MEDICAL DEVICES, <http://www.bfarm.de/>

### *Conclusioni*

La ricerca di terapie efficaci contro Covid-19 ha indotto una serie di semplificazioni e accelerazioni nei processi regolatori che gestiscono il sistema della sperimentazione clinica dei farmaci. Un sistema che da molto tempo si sta cercando di rendere meno articolato, efficiente e attrattivo per gli investimenti in sviluppo e ricerca che arrivano dall'estero.

Tale approccio, se conservato anche in fase post-pandemica, renderebbe i processi di autorizzazione per le sperimentazioni cliniche più rapidi, evitando valutazioni di procedure quasi analoghe per ogni singolo Comitato etico, che nel caso di studi multicentrici, rende tutto molto più complesso. L'auspicio è che si possa mantenere tale semplificazione, evitando duplicazioni e avvicinando così il sistema italiano a quello europeo.



MARIANGELA FERRARI\*

IL RUOLO PRIMARIO DELL'INDENNIZZO (L. 210/92)  
PER UN'ADEGUATA CAMPAGNA VACCINALE  
IN TEMPO DI COVID-19

1. *Cenni sulla normativa in materia di sperimentazione clinica farmaco-vaccinale*

In periodo pandemico la sperimentazione clinico-vaccinale ha assunto un'importanza cruciale e globale, tale da indurre studiosi di ogni disciplina ad alimentare dibattiti e approfondimenti sull'innovativo e discusso vaccino anti Covid-19 sotto molteplici punti di vista.

La sperimentazione clinica di farmaci e vaccini aveva subito un arresto corposo e negativo in Europa dovuto anche ad una normativa sulla materia troppo complessa, così che nell'ormai lontano 2014, l'UE, per rendersi competitiva in ricerca e in sperimentazione dopo il periodo di flessione, aveva approvato il Regolamento UE n. 536/2014<sup>1</sup> sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (del 16 aprile 2014 in vigore dal 28 maggio 2016), che purtroppo, ad oggi, ancora attende di essere applicabile in tutta la sua potenzialità innovativa, legata alla trasparenza e alla semplificazione introdotte attraverso un'informatizzazione spinta del sistema.

Lo strumento del Regolamento, pur essendo un atto legislativo vincolante che non richiede un decreto di recepimento da parte di ciascuno Stato membro per l'applicazione dei contenuti, risulta subordinato all'attivazione di un unico portale UE con l'obiettivo di snellire talune procedure, oggi reiterate in ogni Stato, e diffondere risultati, criticità e dati delle sperimentazioni, la cui condivisione in tempi estremamente rapidi risulti utile a tutti i partecipanti; restano

\* Professore Associato di Istituzioni di diritto Privato nell'Università degli Studi di Milano Bicocca.

<sup>1</sup> Per un commento del Regolamento v. M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi dell'Ue*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2016, 2, pp. 702-722.

legate alla legislazione dei singoli Stati la sola regolamentazione del risarcimento del danno, del consenso informato e dell'operatività dei Comitati etici.

Nel nostro Paese, per stabilire i principi e i criteri direttivi per l'adeguamento normativo imposto in previsione della futura applicazione del Regolamento (UE) 536/2014, è stata emanata la Legge n. 3/2018 che ha conferito delega al Governo ad adottare uno o più decreti per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, con anche l'obiettivo importante di menzionare specificamente il riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica.

Il primo passo si è compiuto con l'istituzione del Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali in ottemperanza all'art. 2 L. 3/18 (con provvedimento in data 19 aprile 2018); altri passaggi mancano all'appello per raggiungere quegli obiettivi, che, oggi in tempo di pandemia, risultano ancora più urgenti e necessari di prima.

Nonostante il contesto normativo solo parzialmente definito, vista la mancata partenza della piattaforma unica UE, in Italia dal 2018 opera l'ONSC (Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica) che rappresenta lo strumento operativo per la gestione dell'iter autorizzativo delle sperimentazioni cliniche (fase I-IV) che si svolgono in Italia e permette di fotografare in tempo reale l'andamento della ricerca clinica nel nostro Paese, oltre a fungere da interfaccia per l'invio delle informazioni al *database* europeo.

In periodo pandemico, nella voluminosa (forse bulimica) produzione normativa dovuta alla situazione emergenziale, il Governo italiano ha decretato dapprima l'art. 17 del decreto 18/2020, superato dall'art. 40 del decreto 23/2020, con il quale ha dettato disposizioni urgenti in materia di sperimentazione dei medicinali per l'emergenza epidemiologica da COVID-19, attribuendo ad AIFA il potere di «accedere a tutti i dati degli studi clinici sperimentali, osservazionali e dei programmi di uso terapeutico compassionevole, per pazienti con COVID - 19» (comma 1), e disponendo che, limitatamente al periodo dello stato di emergenza, sia richiesto e risolutivo il solo parere etico disposto dal «Comitato etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, quale comitato etico unico nazionale per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei

medicinali per uso umano, degli studi osservazionali sui farmaci, dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con COVID-19» (comma 3).

La *ratio* di tale predisposizione normativa è la semplificazione, cui consegue rapidità impressa alle pratiche burocratiche e amministrative, ai controlli e alle validazioni, come richiesto dall'eccezionalità della pandemia in corso<sup>2</sup>.

## 2. *Il vaccino anti Covid-19*

Alla luce di quanto sopra, pare opportuno tentare di affrontare, da un punto di vista scientifico, un problema emerso di recente in modo dirompente e clamoroso<sup>3</sup>, soprattutto nella letteratura cd. grigia, per cui i tempi, oggettivamente ridotti rispetto alla durata media delle sperimentazioni cliniche vaccinali sino ad ora operate, inducano la popolazione al convincimento che si sia rinunciato ad avere margini di sicurezza idonei all'uso umano o che permangano troppe incognite per sottoporsi al nuovo vaccino, compromettendo in tal senso, in misura consistente e magari irreparabile (la scienza indica il livello di raggiungimento dell'immunità di gregge con una copertura vaccinale minima fra il 65 e 70% della popolazione), la campagna vaccinale italiana.

Sotto questo profilo è indubitabile che l'accettazione da parte dei cittadini passi da una «informazione e comunicazione trasparente,

<sup>2</sup> È opportuno rammentare, pur sinteticamente, lo sviluppo delle quattro fasi della sperimentazione clinica per medicinali o vaccini: dopo la fase di sperimentazione pre-clinica, si parte con la sperimentazione del principio attivo sull'uomo con lo scopo di valutarne sicurezza e tollerabilità (fase 1); segue l'indagine sull'attività terapeutica del medicinale/vaccino, cioè la capacità di produrre gli effetti curativi e positivi attesi, condotta di norma su pazienti volontari con patologia (fase 2); si giunge allo studio sull'efficacia del farmaco e il rapporto fra rischi e benefici con migliaia di pazienti arruolati (fase 3); mentre la fase 4 corrisponde al monitoraggio successivo alla messa sul mercato del nuovo farmaco/vaccino.

<sup>3</sup> Ci si riferisce alle dichiarazioni alla stampa in data 20 novembre del medico virologo dott. Crisanti circa la possibile insicurezza dei vaccini anti Covid-19 per il tempo ridotto con il quale sono stati sviluppati e la risposta del dott. Magrini, direttore AIFA, dottor Locatelli (ISS) e altri.

chiara, comprensibile, consistente e coerente, basata su dati scientifici sempre aggiornati»<sup>4</sup>.

Inoltre il serio e approfondito controllo delle Autorità (EMA e AIFA) deputate alla verifica della regolarità delle fasi di sperimentazione clinica deve essere fonte di rassicurazione per tutta la collettività, tenendo in considerazione l'inderogabilità, nonostante la pandemia in corso, dei principi e valori circa la sicurezza, l'efficacia e la qualità delle sperimentazioni cliniche in essere, rammentando altresì che gli unici elementi che sono stati in grado di accelerare la sperimentazione, sono rappresentati dalla riduzione dei tempi dedicati alle procedure burocratiche e dal miglioramento, il cui margine era notoriamente ampio, del rapporto fra ricerca e pratica clinica<sup>5</sup>.

A tali necessari e fondamentali elementi potrebbe aggiungersi un'ulteriore rassicurazione del cittadino derivante dalla possibile certezza di avere il sostegno da parte dello Stato con il riconoscimento di un indennizzo, oltre all'eventuale e aggiuntivo risarcimento del danno, per eventi dannosi dovuti all'uso del vaccino.

Non è da confondere, come affermato anche dalla Corte Costituzionale<sup>6</sup>, la previsione del diritto all'indennizzo con una «valutazione negativa sul grado di affidabilità medico-scientifica della somministrazione dei vaccini. Al contrario, la previsione dell'indennizzo completa il patto di solidarietà tra individuo e collettività in tema di tutela della salute e rende più serio e affidabile ogni programma sanitario volto alla diffusione dei trattamenti vaccinali, al fine della più ampia copertura della popolazione».

### 3. *Il diritto all'indennizzo ex L. 210/92 e la Corte Costituzionale*

La giurisprudenza italiana si è nel tempo ampiamente evoluta nel-

<sup>4</sup> Cfr. Parere del COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I vaccini Covid-19: aspetti etici per la ricerca, il costo e la distribuzione*, del 27 novembre 2020.

<sup>5</sup> Si vedano in tal senso il parere del Comitato Nazionale di Bioetica sopra citato: «Eventualmente la possibilità di ridurre i tempi della sperimentazione va attuata consentendo che il vaccino viaggi su una corsia preferenziale, semplificando le procedure amministrative per la revisione delle ricerche, eliminando le inefficienze amministrative e burocratiche».

<sup>6</sup> Corte Costituzionale, 26 maggio – 23 giugno 2020, n. 118, in [www.cortecostituzionale.it](http://www.cortecostituzionale.it)

l'interpretazione delle norme in vigore in tema di indennizzo per danni da vaccinazioni.

Nel 1992 il legislatore ha introdotto nell'ordinamento, in via generale, il diritto ad un indennizzo per chiunque avesse riportato, a causa di vaccinazioni obbligatorie, per legge o per ordinanza di un'Autorità sanitaria italiana, lesioni o infermità dalle quali fosse derivata una menomazione permanente all'integrità psicofisica (L. 210 art. 1, comma 1)<sup>7</sup>.

La *ratio* della norma è stata evidenziata dalla Corte Costituzionale<sup>8</sup> che ha affermato che: «se il diritto costituzionale della salute come interesse della collettività (art. 32) giustifica l'imposizione per legge di trattamenti sanitari obbligatori, esso non postula il sacrificio della salute individuale a quella collettiva. Cosicché, ove tali trattamenti obbligatori comportino il rischio di conseguenze negative sulla salute di chi a essi è stato sottoposto, il dovere di solidarietà, previsto dall'art. 2 Cost., impone alla collettività, e per essa allo Stato, di predisporre in suo favore i mezzi di una protezione specifica consistente in un'equa indennità, fermo restando, ove se ne realizzino i presupposti, il diritto al risarcimento del danno».

La tutela indennitaria, inizialmente prevista solo nell'ambito delle vaccinazioni obbligatorie, è stata ampliata, ricomprendendovi taluni specifici casi di vaccinazioni soltanto sollecitate (non imposte) da interventi finalizzati alla protezione della salute pubblica; è stato infatti ritenuto irragionevole fare una differenziazione fra un trattamento sanitario imposto per legge e un trattamento promosso dalla pubblica

<sup>7</sup> Per le lacune rilevate dalla Corte Costituzionale e le sollecitazioni della dottrina v. Corte Costituzionale, 22 giugno 1990, n. 307, in *Foro italiano*, 1990, I, 2694, con note di commento di A. PRINCIGALLI e di G. PONZANELLI, *Lesione da vaccino antipolio: che lo Stato paghi l'indennizzo!* riteneva determinante un intervento del legislatore; sul punto v. anche D. POLETTI, *Danni alla salute da vaccino «antipolio» e diritto all'equo indennizzo*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 1991, p. 89 in cui l'A. affermava che: «Non sembra infatti azzardato prevedere che la legge che porrà rimedio alla presente declaratoria di illegittimità, se emanata, aprirà probabilmente la strada a possibili ulteriori declaratorie di illegittimità costituzionale, per contrasto con il principio di parità di trattamento tra il soggetto sottoposto a vaccinazione antipoliomelittica ed altri soggetti che potrebbero riportare un danno alla salute (non indennizzato) in situazioni similari».

<sup>8</sup> Corte Costituzionale, 26 febbraio 1998, n. 27, in [www.cortecostituzionale.it](http://www.cortecostituzionale.it)

autorità in vista della sua diffusione capillare nella società, ovvero tra il caso in cui la libera determinazione individuale risulti annullata dalla irrogazione di una sanzione e quello in cui sia fatto appello alla collaborazione dei singoli per un programma di politica sanitaria, trattandosi in ogni caso di trattamenti finalizzati alla tutela della salute collettiva.

Successivamente il legislatore è intervenuto una prima volta (L. 362/1999 - disposizioni urgenti in materia sanitaria) per estendere l'indennizzo di cui alla L.210/92 anche ai soggetti sottoposti a una vaccinazione (antipoliomelittica) non obbligatoria, individuando un ulteriore circoscritto ambito soggettivo e per un periodo temporale ristretto.

Nel 2000 la Corte Costituzionale<sup>9</sup> ha ritenuto fondata la questione di legittimità costituzionale (art. 1 l. 210/92) della mancata previsione di un indennizzo a favore di quanti avessero riportato danni irreversibili alla salute a seguito di 'vaccinazione anti-epatite B' non obbligatoria, appartenendo ad una categoria di persone a rischio e perciò incentivate a sottoporsi a vaccinazione nell'ambito di una campagna legalmente promossa dall'autorità sanitaria.

La Corte Costituzionale<sup>10</sup> è intervenuta nuovamente nello stesso senso per la 'vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia' (cd. trivalente).

E ancora il giudice delle leggi<sup>11</sup> è intervenuto per concedere l'indennizzo a seguito di evento avverso dovuto a 'vaccinazione antinfluenzale'; in questa sede è stato ribadito che «non vi è differenza qualitativa fra obbligo e raccomandazione per essere l'obbligatorietà del trattamento vaccinale semplicemente uno degli strumenti, a disposizione delle autorità sanitarie pubbliche, per il perseguimento della tutela della salute collettiva, al pari della raccomandazione sicché i diversi attori (autorità pubbliche e individui) finiscono per realizzare

<sup>9</sup> Corte Costituzionale, 16 ottobre 2000, n. 423, *ibidem*.

<sup>10</sup> Corte Costituzionale, 26 aprile 2012, n. 107, *ibidem*; e in *Danno e responsabilità*, 2012, p. 1063, con nota di G. PONZANELLI, *L'indennizzo ex lege 210 dovuto anche in assenza di un obbligo a sottoporsi ad un trattamento sanitario*.

<sup>11</sup> Corte Costituzionale, 14 dicembre 2017, n. 268, *ibidem*, annotata da A. CAPPELLO, *La somministrazione pregiudizievole del vaccino antinfluenzale raccomandato*, in *Nuova Giurisprudenza civile commentata*, 2018, 7-8, 1029 ss.

l'obiettivo della più ampia immunizzazione dal rischio di contrarre la malattia, indipendentemente dall'esistenza di una loro specifica volontà di collaborare».

In presenza di reiterate e diffuse campagne di comunicazione a favore dei trattamenti vaccinali pur solo raccomandati, si rende evidente il naturale diffondersi di un affidamento del cittadino nei confronti di quanto consigliato dalle autorità sanitarie, che rende la scelta individuale (di aderire alla raccomandazione) votata sia al proprio interesse egoistico, sia alla salvaguardia dell'interesse collettivo, giustificando così lo spostamento in capo alla collettività della responsabilità per gli effetti dannosi che possano colpire il singolo.

In materia, il più recente intervento della Corte Costituzionale<sup>12</sup> è relativo alla dichiarata incostituzionalità dell'art. 1, comma 1, della L. 210/92 in relazione alla mancata previsione del diritto all'indennizzo, alle condizioni e nei modi ivi stabiliti, a favore di chiunque abbia riportato lesioni o infermità da cui sia derivata una menomazione psicofisica permanente e irreversibile a causa della 'vaccinazione contro il contagio dal virus dell'epatite A'.

#### *4. L'equiparazione fra vaccini obbligatori e alcuni tipi raccomandati*

L'intervento del legislatore con il d.l. 7 giugno 2017 n. 73 (convertito in L. 119/2017) recante "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci" al fine di assicurare la tutela della salute pubblica e il mantenimento di adeguate condizioni di sicurezza epidemiologica in termini di profilassi e di copertura vaccinale, per i minori (0-16 anni) e tutti i minorenni stranieri non accompagnati, segna una prima fondamentale presa d'atto della indifferenza qualitativa fra obbligo e raccomandazione del vaccino. Con questa normativa viene infatti introdotta l'obbligatorietà vaccinale per dieci diverse patologie e l'offerta gratuita da parte di Regioni e Province autonome per altre quattro diverse patologie per coorti di nascita, oltre, per quanto qui rileva, alla previsione del riconoscimento del diritto all'indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze irre-

<sup>12</sup> Corte Cost., 26 maggio- 23 giugno 2020, n. 118, *ibidem*.

versibili da tutte le vaccinazioni previste nell'art. 1 (ex art. 5 quater)<sup>13</sup>, senza quindi fare alcuna differenza fra soggetti colpiti irreversibilmente da lesioni da vaccino obbligatorio o raccomandato.

Pare così condivisa la ragione vera, ultima e di fondo, dichiarata dal giudice delle leggi, del riconoscimento di un indennizzo al singolo che sacrifica il proprio interesse individuale per la salute collettiva.

Il legislatore, con questo intervento, realizza per la prima volta il riconoscimento dell'indennizzo non solo in caso di vaccinazioni obbligatorie, ma anche facoltative (raccomandate), certamente anche alla luce dei numerosi interventi della Corte Costituzionale, anche se pur sempre contenute in un *numerus clausus*, così da indurre la Cassazione<sup>14</sup> a compiere l'ulteriore doveroso passo per la conferma del superamento della distinzione fra vaccino obbligatorio e raccomandato al fine di essere titolari del diritto all'indennizzo.

La Suprema Corte<sup>15</sup> giunge ad affermare che «la ragione determinante del diritto all'indennizzo non deriva dall'essersi sottoposti ad un trattamento obbligatorio in quanto tale, ma risiede nelle esigenze di solidarietà sociale che si impongono alla collettività, laddove il singolo subisca conseguenze negative per la propria integrità psicofisica derivanti da un trattamento sanitario (obbligatorio o raccomandato) effettuato anche nell'interesse della collettività e, per questo, la mancata previsione del diritto all'indennizzo in caso di patologie irreversibili derivanti da *determinate* (il corsivo è nostro) vaccinazioni rac-

<sup>13</sup> Per un commento critico alla legge v. M. MONTANARI e L. VENTALORO, *La nuova legge sui vaccini tra prevenzione, obblighi e criticità*, in *Famiglia e Diritto*, 2018, 177.

<sup>14</sup> In Cass., 25 ottobre 2018, n. 27101, in [www.iusexplorer.it](http://www.iusexplorer.it), si legge: «L'esplicito richiamo del legislatore del 2017 all'ambito applicativo dell'asse portante della tutela indennitaria per i danni derivanti all'integrità psicofisica dalla somministrazione di vaccinazione valorizza tutte quelle esigenze di solidarietà sociale sin qui evidenziate che si impongono alla collettività laddove il singolo subisca conseguenze negative per la propria integrità psico-fisica derivanti da un trattamento sanitario, anche solo raccomandato, e che richiedono che sia la collettività ad accollarsi l'onere del pregiudizio individuale, mentre sarebbe ingiusto consentire che siano i singoli danneggiati a sopportare il costo del beneficio anche collettivo», e in *Diritto & Giustizia*, 2018, 26 ottobre con nota di CORRADO, *Vaccino antipolio: 3 anni per chiedere i danni*.

<sup>15</sup> V. Cass., 25 ottobre 2018, n. 27101, cit.



comandate si risolverebbe in una lesione degli artt. 2,3,32 Cost. perché le esigenze di solidarietà sociale e di tutela della salute del singolo richiedono che sia la collettività ad accollarsi l'onere del pregiudizio individuale, mentre sarebbe ingiusto consentire che siano i singoli danneggiati a sopportare il costo del beneficio collettivo».

Si riesce così ad individuare un primo punto fermo: il legislatore (2017), la Corte Costituzionale e la Cassazione riconoscono l'irrelevanza dell'obbligatorietà o raccomandazione del vaccino al fine di garantire il diritto del singolo ad un indennizzo, per lesioni o infermità dalle quali sia derivata una menomazione permanente dell'integrità psico-fisica, a carico dello Stato, ma continuano ad operare per singoli vaccini.

Si manifesta un'evidente contraddizione: tutte le Autorità, a diverso titolo coinvolte, pur condividendo il necessario rispetto delle esigenze di solidarietà sociale e di tutela della salute del singolo – valori costituzionalmente riconosciuti (artt. 2-3-32) – dovuto indipendentemente dalla obbligatorietà o raccomandazione del vaccino, negano la possibilità di una libera lettura costituzionalmente orientata dell'art. 1 L. 210/92 per riconoscere l'indennizzo, in tempi e modalità previsti, in caso di lesione da vaccino, richiedendo, al contrario, la formalizzazione della previsione a mezzo di un manifesto rinvio del legislatore alla L. 210/92 anche per il singolo vaccino considerato, ovvero, in alternativa, ad una pronuncia della Corte Costituzionale circa l'illegittima esclusione del nuovo vaccino fra quelli generativi di indennizzo.

In altri termini, equiparati vaccini obbligatori e raccomandati, il legislatore, e sulla stessa lunghezza d'onda la giurisprudenza costituzionale e di legittimità, insistono nel ritenere necessari o una manifesta previsione normativa di estensione al vaccino 'solo raccomandato' della normativa ex art. 1 L. 210/92, o uno specifico intervento della Corte Costituzionale, escludendo così il riconoscimento di un'automatica finalizzazione alla tutela della salute pubblica di ogni vaccino, obbligatorio o raccomandato che sia.

La ragione di tale presa di posizione appare principalmente 'il tenore testuale della disposizione', accompagnato dall'impossibilità di considerare la semplice raccomandazione del vaccino adeguata e comparabile alla forza impositiva dell'obbligo<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> Così Corte Cost., 26 maggio - 23 giugno 2020, n. 118, cit., in cui testualmente

Non solo. La Cassazione (nel ruolo di giudice rimettente nella questione trattata nella pronuncia della Corte Costituzionale 118/2020 di incostituzionalità dell'art. 1 L. 210/92) afferma che: «l'estensione al caso di specie dei principi già enucleati dalla giurisprudenza costituzionale con riferimento ad altre fattispecie vaccinali si risolverebbe, ad avviso del rimettente, in una sostanziale disapplicazione *ope iudicis* della disposizione censurata».

La Corte Costituzionale avalla tale impostazione sulla scorta di più ragioni: 1) «l'univoco tenore letterale della disposizione segna il confine in presenza del quale il tentativo di interpretazione conforme deve cedere il passo al sindacato di legittimità costituzionale»; 2) il diritto all'indennizzo è riconoscibile soltanto se l'indicazione della profilassi sia obbligatoria o derivi «da specifiche campagne informative svolte da autorità sanitarie e mirate alla tutela della salute, non solo individuale, ma anche collettiva», la cui esistenza è accertamento di fatto del giudice di merito, ma al quale «deve necessariamente seguire – nell'ambito di un giudizio di legittimità costituzionale – la verifica da parte di questa Corte, circa la corrispondenza di tali raccomandazioni ai peculiari caratteri che, (...), finalizzano il trattamento sanitario raccomandato al singolo alla più ampia tutela della salute come interesse della collettività, ed impongono, dunque, una estensione della portata normativa della norma censurata (sentenza n. 268 del 2017)».

Inoltre in talune occasioni il Ministero, nelle fasi difensive dei procedimenti, ha ritenuto che, per far insorgere il diritto all'indennizzo, non sia sufficiente il mero nesso di causalità fra vaccinazione e menomazione psicofisica, occorrendo anche un 'sacrificio del singolo preordinato al benessere della comunità'; si potrebbe da ciò inferire che il legislatore, per raggiungere la finalità di salute pubblica, imponga l'obbligatorietà del vaccino, lasciando invece alla semplice raccomandazione, più blanda, la possibilità, e non la certezza, che quel vaccino sia utile anche alla salute pubblica.

In altri termini si potrebbe pensare che solo l'obbligatorietà sia inderogabilmente funzionale alla tutela dell'interesse pubblico, senza necessità di ulteriori prove; al contrario la non obbligatorietà mostre-

«dalla impossibilità di ravvisare, nelle raccomandazioni regionali a favore della vaccinazione antiepatite A, atti amministrativi di sostanziale imposizione d'un obbligo».

rebbe un distacco da tale finalità, superabile con una previsione *ad hoc* del legislatore (come appare nel comma 4 art. 1 L. 210/92 che prevede casi specifici in cui riconosce, anche per vaccini non obbligatori, l'indennizzo per danni irreversibili ma solo per specifiche categorie di soggetti).

Pertanto, in caso di vaccino solo raccomandato, sarebbe l'analisi caso per caso, operata dalla Corte Costituzionale, a ricondurre un trattamento vaccinale alla funzione di tutela collettiva, tale da consentire il riconoscimento del diritto all'indennizzo, senza a questo punto alcuna certezza per i nuovi casi, come quello del vaccino anti Covid-19, né sul se (*an*), né sul quando, né sul quanto (*quantum*) dell'indennizzo.

## 5. *Riflessioni e approfondimenti*

Tale impostazione ci consente di proporre alcune riflessioni e approfondimenti.

### A) *L'interpretazione adeguatrice del giudice comune*

Per quanto riguarda il limite individuato nel 'tenore testuale' della norma (art.1, comma 1, L.210/92) esso pare facilmente superabile.

È opportuno sottolineare che non è raro, né anomalo, negli ultimi tempi, riconoscere al giudice comune un compito di controllo di costituzionalità diffuso, che tende a prevalere sul controllo accentrato della Corte Costituzionale, alla quale vengono attribuiti compiti ulteriori di attuazione del progetto costituzionale.

In altri termini «Al giudice comune spetta non solo l'applicazione diretta delle disposizioni della Carta, (...), ma anche quella nomofilachia costituzionale che si realizza attraverso l'interpretazione adeguatrice, diffusa negli ultimi tempi grazie alla progressiva assimilazione dei valori di base così da parte della giurisdizione come da parte della società, nei rapporti pubblici e privati»<sup>17</sup>.

<sup>17</sup> Testualmente F. ROSELLI, *La dottrina del secondo dopoguerra sull'interpretazione giudiziale. Il contributo della giurisprudenza in materia di rapporto di lavoro*, in *Giustizia Civile*, 2018, p. 483 ss. Sul tema del diritto vivente come incide sull'applicazione delle norme v. N. RIZZO, *Note minime sull'uso dei principi costituzio-*

Si riconoscerebbe così il giusto valore del principio di economia dell'attività processuale<sup>18</sup> che, quale principio generale, potrebbe giustificare l'interpretazione costituzionalmente orientata della normativa attributiva del diritto all'indennizzo, senza timore di alterare il principio di certezza del diritto, visto l'orientamento consolidato della Corte Costituzionale nell'interpretazione estensiva della norma ai vacini raccomandati succedutasi negli ultimi vent'anni (in considerazione di tutte le pronunce ricordate nel terzo paragrafo di questo scritto)<sup>19</sup>.

Nel caso di specie il giudice comune, alla luce di un consolidato orientamento della Corte Costituzionale circa la possibile interpretazione estensiva/analogica di una certa norma (art. 1, comma 1, L. 210/92), preso atto dell'indifferenza decretata da parte del legislatore (2017) e della giurisprudenza di legittimità fra obbligatorietà e racco-

*nali nel diritto dei contratti, rileggendo dworkin e hart, in Rivista Diritto Civile, 2019, p. 912 ss.; più in generale v. G. CONTE, Il processo di neo-costituzionalizzazione del diritto privato. Notazioni sull'efficacia precettiva e sulle modalità applicative dei diritti e delle libertà fondamentali, in Giustizia Civile, 2018, p. 147 ss.; C. CAMARDI, Brevi riflessioni sull'argomentazione per principi nel diritto privato, in Rivista Diritto Civile, 2017, p. 1130 ss.; interessante saggio in cui si afferma e argomenta circa «L'interpretazione di un testo legislativo da applicare ad un caso concreto deve avvenire nel rispetto dei principi costituzionali e dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario, tenendo conto della mutata realtà socio-economica in cui è sorta la controversia» è di V. CARBONE, Le difficoltà dell'interpretazione giuridica nell'attuale contesto normativo: il diritto vivente, in Corriere giuridico, 2011, p. 153. Contra C. PISANI, Il regime sanzionatorio del licenziamento alla deriva del diritto liquido, in Rivista Diritto Italiano Lavoro, 2019, p. 353 ss., in cui l'A. critica l'interpretazione costituzionalmente orientata produttiva di «un alto grado di instabilità nell'organizzazione giuridica», oltre alla condivisione della «preoccupazione che alcuni eccessi nell'uso dell'interpretazione conforme a costituzione siano dovuti (o possono condurre) a un soggettivismo giudiziario avulso dalla mediazione praticata dal legislatore, magari servente al mero contrasto con un dettato normativo sgradito ma del tutto inequivoco».*

<sup>18</sup> È principio riconosciuto in ampi settori del diritto, fra tante v. Cons. Stato, 14 settembre 2018, n. 5385, in *Guida al diritto*, 2018, 42, p. 34; Cass., 18 agosto 2017, n. 20145 in *Archivio della circolazione*, 2018, p. 141.

<sup>19</sup> In diverse fattispecie la giurisprudenza ha riconosciuto come talune espressioni normative debbano essere intese, in forza di un'interpretazione costituzionalmente orientata, indagando anche la reale intenzione del legislatore non risultando sufficiente la sola interpretazione letterale v. Cass., 11 febbraio 2014, n. 3036; T.A.R., 17 ottobre 2017, n. 1627 sull'applicazione della legge ai sensi dell'art. 12 preleggi, entrambe su [www.iusexplorer.it](http://www.iusexplorer.it)

mandazione del vaccino ai fini del riconoscimento di un diritto all'indennizzo, accertata l'esistenza di una raccomandazione da parte di una pubblica amministrazione sanitaria nell'ottica di una profilassi a tutela della salute collettiva, oltre che individuale, dovrebbe poter procedere, secondo una lettura costituzionalmente orientata, riconoscendo direttamente l'indennizzo, nel caso la richiesta del danneggiato venisse respinta dalla Commissione competente per l'attribuzione.

Questo è un passo che la giurisprudenza di merito ha già talvolta proposto<sup>20</sup>, trovando purtroppo un ostacolo nelle pronunce della Cassazione, e non solo.

*B) La presunta necessità dell'intervento della Corte Costituzionale per determinare la finalità del trattamento*

Se la semplice raccomandazione del vaccino non esclude a priori il diritto all'indennizzo per il cittadino in caso di lesioni o menomazioni determinanti malattie irreversibili del soggetto, essa inciderebbe sulla *certezza* del riconoscimento in capo al singolo, stante la necessaria e imprevedibile mediazione di un giudizio costituzionale sul caso concreto.

Una criticità emerge proprio qui: il richiesto esame costituzionale per ogni nuovo vaccino determinerebbe incertezza sul riconoscimento del diritto all'indennizzo per vaccino anti Covid-19, visto la sola attualmente raccomandazione dal Ministero competente<sup>21</sup>, oltre a un

<sup>20</sup> Nella narrazione dei fatti nella pronuncia della Corte Cost. 118/2020, cit., si legge che la Corte d'Appello di Lecce aveva disposto il versamento dell'indennità a soggetto sottoposto a vaccinazione antiepatite A che, in conseguenza di ciò, era risultata affetta da grave e irreversibile patologia, una volta «considerato provata la sussistenza di un nesso causale tra la somministrazione del vaccino e la patologia successiva. Inoltre, sulla scorta della giurisprudenza costituzionale che ha esteso il diritto all'indennizzo in caso di conseguenze dannose derivanti da specifiche vaccinazioni non obbligatorie, ma incentivate dall'autorità sanitaria, ha ritenuto che tale diritto sussista anche con riferimento al vaccino somministrato nel caso di specie».

<sup>21</sup> Cfr. parere del CNB, *I vaccini e Covid-19*, cit., 13, in cui si legge: «In via generale per il Comitato è sempre auspicabile il rispetto del principio che nessuno subisca un trattamento sanitario contro la sua volontà e, quindi, tendenzialmente la preferenza dell'adesione spontanea rispetto ad un'imposizione autoritativa, ove il diffondersi di un senso di responsabilità individuale e le condizioni complessive della diffusione della pandemia lo consentano. Tuttavia, il Comitato è altresì consapevole che sono riconosciute per legge nel nostro ordinamento ed eticamente legittime forme

eventuale imponderabile allungamento dei tempi per la sua liquidazione con il risultato di fare da deterrente alla capillare e necessaria copertura vaccinale collettiva e una ricaduta negativa sul 'patto di solidarietà tra individuo e collettività in tema di tutela della salute'.

Riteniamo eccessivo e fuorviante un ripetuto esame sulla legittimità costituzionale circa la finalità perseguita con un vaccino da parte dell'Autorità sanitaria pubblica; la vaccinazione, obbligatoria o raccomandata, è indubitabilmente una profilassi delle malattie infettive, strumento sicuro e scientificamente provato per l'arresto della circolazione dei virus e il raggiungimento della più ampia immunità di gregge a vantaggio dell'intera collettività<sup>22</sup>.

Si legge a questo proposito sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità che, oltre a garantire il singolo nella minor esposizione a malattie potenzialmente gravi, «per le malattie che si trasmettono da persona a persona, le vaccinazioni non solo proteggono noi stessi, ma anche le persone che non possono essere vaccinate (perché non ancora in età raccomandata, perché non rispondono alla vaccinazione o perché presentano controindicazioni). Questo avviene grazie all'immunità di gregge per cui, se la percentuale di individui vaccinati

di obbligatorietà dei trattamenti sanitari, quali appunto il vaccino, in caso di necessità e di pericolo per la salute individuale e collettiva.

Pertanto, nel caso di questa pandemia, che mette a rischio la vita e la salute individuale e pubblica, tanto più qualora non si disponga di nessuna cura, il Comitato ritiene eticamente doveroso che vengano fatti tutti gli sforzi per raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale attraverso l'adesione consapevole. Nell'eventualità che perduri la gravità della situazione sanitaria e l'insostenibilità a lungo termine delle limitazioni alle attività sociali ed economiche, il Comitato ritiene inoltre che – a fronte di un vaccino validato e approvato dalle autorità competenti – non vada esclusa l'obbligatorietà, soprattutto per gruppi professionali che sono a rischio di infezione e trasmissione di virus».

<sup>22</sup> *Contra* M. MONTANARI e L. VENTALORO, *op. cit.*, p. 199, in cui affermano che se è «il perseguimento della c.d. *immunità di gregge* (per proteggere, cioè, indirettamente anche coloro che, per motivi di salute, non possono vaccinarsi) la *ratio* dell'imposizione del trattamento» e, essendo il mezzo più sicuro per immunizzarsi dalla malattia, la propria scelta garantirà sé stesso e renderà del tutto indifferente la scelta contraria di altri soggetti; «Da quanto sopra si deduce che l'immunità di gregge, il cui raggiungimento è l'unico fondamento del trattamento sanitario obbligatorio in esame, non mira alla tutela dell'intera collettività di cui all'art. 32 Cost., ma ambisce a fornire salvaguardia a quella ristrettissima collettività di soggetti, come gli immunodepressi, che a causa di pregresse patologie non possono vaccinarsi».

all'interno di una popolazione è elevata si riduce la possibilità che le persone non vaccinate (o su cui la vaccinazione non è efficace) entrino in contatto con il virus e, di conseguenza, si riduce la trasmissione dell'agente infettivo. Questo significa che se vengono mantenute coperture sufficientemente alte si impedisce al virus di circolare fino alla sua scomparsa permanente»<sup>23</sup>.

Inoltre, ci pare di poter sommessamente affermare che la somministrazione gratuita del vaccino non obbligatorio rappresenta una prova del valore benefico del trattamento per la popolazione finalizzato alla tutela della salute pubblica; l'impiego di risorse finanziarie statali è vincolato in tal senso.

In altri termini l'impiego di denaro pubblico per l'acquisto e la somministrazione del vaccino, obbligatorio o raccomandato, è una dimostrazione plastica della considerazione che lo Stato ha del trattamento, come beneficio finalizzato alla salute collettiva; diversamente la raccomandazione si limiterebbe ad un'informativa sui potenziali effetti positivi e vantaggiosi di un certo trattamento, vaccinale o farmacologico, che lascerebbe però a carico di ogni singolo individuo sia la spesa che il rischio di eventi avversi.

Date queste premesse l'esame e/o l'accertamento della Corte Costituzionale per ciascun singolo vaccino, appare superfluo e controproducente, stante l'indubbia finalità pubblicistica delle vaccinazioni a somministrazione gratuita che basta, da sola, a giustificare lo spostamento della responsabilità e del carico oneroso per le conseguenze negative e irreparabili per la salute del singolo, in capo alla collettività che se ne giova, e, per essa, allo Stato.

La valutazione dell'affidabilità e della sicurezza viene già operata dalle autorità sanitarie competenti per la validazione scientifica del vaccino; la valutazione dell'utilità sociale è dell'autorità politica che emette il provvedimento di raccomandazione e lancia la campagna vaccinale di sollecitazione a tutti i propri cittadini all'adesione: tanto dovrebbe essere sufficiente per essere destinatari di indennizzo in caso di evento avverso da vaccino.

È indubbio che la tecnica della sola raccomandazione riconosce maggiore valore al diritto di autodeterminazione del soggetto, ma

<sup>23</sup> Cfr. il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a cura dell'ISS, alla voce "perché vaccinarsi?".

questo non rileva ai fini del riconoscimento del diritto all'indennizzo; obbligatorietà e non obbligatorietà del vaccino sono entrambe preordinate a soddisfare l'istanza solidaristica.

Il soggetto che si sottopone alla vaccinazione sacrifica sé stesso a vantaggio della collettività, così da risultare addirittura maggiormente virtuoso colui che liberamente, pur sollecitato ma non obbligato dallo Stato, si sottoponga alla vaccinazione, e quindi meritevole dell'indennizzo in caso di evento dannoso irreversibile.

### C) *La natura assistenziale dell'indennizzo*

È da tempo che la Cassazione ha riconosciuto la natura assistenziale, e non risarcitoria, dell'indennizzo per danni da emotrasfusione di cui all'art. 1 della legge n. 210 del 1992 in favore di chi abbia subito complicanze irreversibili a causa di vaccino o emotrasfusione<sup>24</sup>; l'indennizzo tende, infatti, a realizzare «una forma di solidarietà sociale, tant'è che essa è alternativa alla pretesa risarcitoria volta ad ottenere l'integrale risarcimento dei danni sofferti in conseguenza del contagio ove sussista una colpa delle strutture del Servizio sanitario nazionale».

La finalità solidaristica dell'indennizzo prescinde dall'obbligo o dalla semplice raccomandazione del vaccino; pertanto il riconoscimento dell'indennizzo può rappresentare uno strumento capace di incidere sul grado di sicurezza e soddisfazione dell'individuo spinto a vaccinarsi, il quale, sapendo di poter godere di un sicuro mezzo

<sup>24</sup> Sulla finalità assistenziale dell'indennizzo fra le molte pronunce v. Cass., 4 maggio 2007, n. 10214; Cass., 6 novembre 2009, n. 23589; Cass., 13 febbraio 2012, n. 2009, tutte in [www.iusexplorer.it](http://www.iusexplorer.it)

Sulla misura dell'indennizzo il tema era stato affrontato da G. PONZANELLI, *La misura dell'indennizzo per le "vittime" di vaccinazioni obbligatorie: il nuovo intervento della Corte costituzionale*, in *Foro italiano*, 1998, I, c. 1370 ss. a commento della pronuncia della Corte Costituzionale 27/1998. Vale la pena ricordare in questa sede che il legislatore è intervenuto nuovamente riconoscendo una maggiorazione dell'indennizzo in base alla L. 29 ottobre 2005, n. 229; si consideri anche la disposizione dell'art. 27 bis, D.L. 24 giugno 2014, n. 90, convertito in L. 11 agosto 2014, n. 114, per la definizione transattiva delle vertenze in corso, con il riconoscimento di un indennizzo a fronte dell'abbandono dell'azione risarcitoria intrapresa; su quest'ultimo tema v. C. AMATO, *La "disfunzione sistemica" dei rimedi per il ristoro dei danni da infezioni post-trasfusionali*, in *Nuova giurisprudenza civile commentata*, 2016, p. 810 ss.



assistenziale in caso di raro, ma possibile, evento avverso, potrà convincersi più facilmente a sottoporsi al vaccino e consentire alla collettività il raggiungimento della sicura copertura vaccinale che sola può sconfiggere la circolazione incontrollata del virus.

D) *Il risarcimento del danno ulteriore da contagio*

All'inizio degli anni '90 del secolo scorso, complici alcune pronunce della Corte Costituzionale, dottrina e giurisprudenza si ponevano il problema della incostituzionalità e ingiustizia di un sistema normativo che non prevedesse un indennizzo o una provvidenza assistenziali per i danni conseguenti alla vaccinazione<sup>25</sup>.

Il principio, in base al quale il singolo non deve sopportare interamente ed esclusivamente le conseguenze di un sacrificio imposto anche per il bene collettivo, era presente a tutela del diritto di proprietà (in sede di esproprio ex art. 46 l. 2359/1865 era previsto un indennizzo), ma l'orientamento prevalente della giurisprudenza tentava ad allargarlo alla tutela delle persone e del loro diritto alla salute<sup>26</sup>.

La legge 210/92, tacitando le numerose e non più rinviabili sollecitazioni, introduce nel nostro ordinamento regole proprie di un sistema di sicurezza sociale e risulta immediatamente chiaro come l'indennizzo riconosciuto in tal senso sia la risposta ai limiti evidenti della disciplina della responsabilità civile<sup>27</sup> e si ponga come alternativa equa ad un risarcimento del danno, dal quale prescinde.

<sup>25</sup> In questo senso Corte Costituzionale, 18 aprile 1996, n. 118, in *Foro italiano*, 1996, I, 2326, in cui la Corte aveva sancito l'illegittimità costituzionale della L. 4 febbraio 1996 n. 51 (obbligatorietà della vaccinazione antipoliomelitica) nella parte in cui non prevedeva a carico dello Stato un'equa indennità per il caso di danno derivante, al di fuori dell'ipotesi di cui all'art. 2043 c.c., da contagio o da apprezzabile malattia causalmente riconducibile alla vaccinazione obbligatoria antipoliomelitica, riportati dal bambino vaccinato o da altro soggetto a causa dell'assistenza personale diretta prestata al primo.

<sup>26</sup> Cfr. A. PRINCIGALLI, cit., 2695, con ulteriori riferimenti bibliografici.

<sup>27</sup> G. PONZANELLI, «*Pochi, ma da sempre*»: la disciplina sull'indennizzo per il danno da vaccinazione, trasfusione o assunzione di emoderivati al primo vaglio di costituzionalità, in *Foro it.* 1996, I, 2328, a commento della sentenza Corte Costituzionale, 18 aprile 1996, n. 118, in cui si legge: «In almeno due delle tre situazioni prese in considerazione dal legislatore del 1992 (...) le regole di responsabilità civile basate su criteri di imputazione soggettiva, come pure su altri criteri, sono del tutto

Una volta acquisito con la previsione legale il diritto all'indennizzo per le menomazioni irreversibili conseguenti a vaccinazione e consolidata l'estensione a determinati vaccini raccomandati (attraverso le pronunce della Corte Costituzionale sopra ricordate), esso deve essere tenuto distinto dal risarcimento del danno, poiché – a differenza di quest'ultimo – l'indennizzo non presuppone l'accertamento di un fatto illecito, né l'individuazione del responsabile, bensì sorge, a prescindere dalla colpa, in presenza del solo accertamento del nesso causale tra vaccino e menomazione permanente, costituendo perciò un'autonoma misura economica di sostegno, di natura indennitaria ed equitativa, in caso di danno alla salute, che consente agli interessati una protezione certa nell'*an* e nel *quantum*, ferma restando per essi la possibilità di esperire anche l'azione di risarcimento del danno alle condizioni previste dall'art. 2043 c.c.<sup>28</sup>

insufficienti ad offrire un rimedio risarcitorio: non esiste una responsabilità del privato produttore di vaccini, perché questi non presentano alcun difetto; non esiste una responsabilità dello Stato per aver omesso la dovuta diligenza nell'esercizio delle sue funzioni di controllo e di sorveglianza».

<sup>28</sup> Di recente sul punto in giurisprudenza v. Cass., 23 ottobre 2017, n. 24959, in cui «In caso di azione risarcitoria per danni provocati da vaccini, la prova a carico dell'interessato ha ad oggetto l'effettuazione della somministrazione vaccinale e il verificarsi dei danni alla salute e il nesso causale tra la prima e i secondi, da valutarsi secondo un criterio di ragionevole probabilità scientifica»; nel merito Trib. Perugia, 15 novembre 2019, n. 1766 in cui: «Posto che la legge 210/92 e precisamente l'art. 1, garantisce, in favore di coloro che abbiano riportato menomazioni psico-fisiche irreversibili per effetto di vaccinazioni, ancorché solo consigliate o raccomandate, una prestazione indennitaria a carico dello Stato, va precisato che tale attribuzione indennitaria non pregiudica il diritto del danneggiato dalla somministrazione vaccinale di esercitare l'azione di risarcimento danni che trova però il suo fondamento in un fatto illecito, *contra ius*, imputabile a titolo di dolo o colpa secondo il modello generale di cui all'art. 2043 c.c.». In dottrina di recente v. R. BREDÀ, *Danno da vaccinazione tra indennizzo e risarcimento del danno*, in *Rivista Italiana Medicina Legale*, 2018, p. 289 ss., in cui l'A. precisa la pacifica distinzione dei due rimedi, anche se «Si tratta, ..., di rimedi differenti, il cui discrimine in termini di teoria generale, non è sempre facilmente tracciabile anche in ragione delle diverse fattispecie in cui l'ordinamento prevede il rimedio indennitario che rendono difficile una *reductio ad unum*. Tradizionalmente si fa riferimento ad una serie di parametri o criteri quali la fonte dell'obbligazione, i presupposti costitutivi, i soggetti tenuti all'esborso economico, la misura dell'esborso ed il profilo funzionale», e ulteriori riferimenti bibliografici; A. QUERCI, *Responsabilità per danno da farmaci: quali rimedi a tutela della salute?*, in *Danno e responsabilità*, 2012, p. 353 ss., in particolare p. 368, in cui:

Al limite dell'indennizzo, rappresentato dal *quantum* che non è mai ristorativo dell'intero danno, si contrappone la certezza dell'esborso a tal titolo con la sola dimostrazione del nesso causale fra menomazione fisica e vaccino.

## 6. Conclusioni

Date queste premesse una lettura costituzionalmente orientata delle norme in vigore in materia di vaccini, consentirebbe di semplificare l'iter di un cittadino cui il trattamento abbia cagionato menomazioni psicofisiche gravi e irreversibili; valorizzerebbe il ruolo e l'esperienza del sistema indennitario in chiave solidaristica inaugurato con la L. 210/92 e del quale si discute un ampliamento in tempo di Covid-19<sup>29</sup>; aumenterebbe la fiducia nel vaccino con il conseguenziale aumento della propensione della popolazione a sottoporsi al trattamento, utile a raggiungere la sufficiente copertura a tutela della salute pubblica collettiva.

«Per svolgere pienamente la sua finalità di protezione, la responsabilità civile non solo viene ad assumere, ad opera della giurisprudenza, contorni diversi da quelli *tradizionali*, ma viene anche affiancata da strumenti di tutela *nuovi*, come il principio di precauzione e la farmacovigilanza introdotti via via dal legislatore (specie comunitario)»; per un'ulteriore prospettiva «Sul crinale della responsabilità delle imprese che hanno prodotto il vaccino, la qualificazione del vaccino come prodotto medicinale rende ascrivibile la responsabilità in esame a quella per danno da prodotto farmaceutico, alla quale, da ultimo, si è applicata la disciplina di derivazione europea della responsabilità del produttore (d.p.r. 24-5-1998 n. 224, in attuazione della dir. 25-7-1985 n. 374), poi confluita quasi integralmente negli artt. 114-127 cod. cons.» v. A. PURPURA, *Responsabilità del produttore per danno da vaccino e onere della prova*, in *Europa e diritto privato*, 2018, p. 809 ss.

<sup>29</sup> Su questo tema v. C. SCOGNAMIGLIO, *La pandemia CoViD-19, i danni alla salute ed i limiti della responsabilità civile*, in *Nuova giurisprudenza civile commentata*, 2020, 3, p. 140 ss., in cui l'indennizzo viene valutato come una possibile soluzione, non senza qualche complicazione: «l'acquisizione di risorse finanziarie congrue allo scopo e tali da poter essere messe a disposizione dei beneficiari in tempi ragionevoli (...), la predisposizione di una tecnica di liquidazione degli indennizzi in grado di assicurare la prevedibilità degli stessi da parte dei beneficiari (...) la regolamentazione puntuale, conforme alle indicazioni impartite dalla giurisprudenza di legittimità proprio nella materia dell'indennizzo previsto dalla l. 210/92, dei rapporti fra indennizzo e risarcimento del danno, (...)».

Così operando si potrebbe stringere e rafforzare quel necessario patto di fiducia fra Stato e cittadino per affidarsi convintamente, con rinnovato senso civico e di responsabilità, al nuovo, innovativo e per certi versi rivoluzionario (in tecniche scientifiche e in tempistica) vaccino anti Covid-19, raggiungendo probabilmente in tempi rapidi l'obiettivo comune, cioè l'immunità di gregge, necessaria a far ritornare il Paese, e il mondo, al suo ritmo naturale, pre-pandemico.

Ad oggi l'unica soluzione sta in un intervento preciso e ponderato del legislatore che, memore dell'esperienza già acquisita, preveda nella normativa introduttiva del vaccino anti Covid-19 l'estensione dell'indennizzo di cui alla L. 210/92 per gli eventuali casi di lesioni o infermità all'origine di una menomazione permanente all'integrità psicofisica del soggetto, rendendo così superflua, perché oggetto di previsione normativa *ad hoc* (come quella del comma 4 art. 1 l. 210/92), la specificazione dell'obbligatorietà o della semplice raccomandazione del vaccino anti Covid-19.

Pertanto, è auspicabile che nelle future disposizioni normative in materia di Covid-19, vista l'alta percentuale di cittadini asintomatici, l'evidenza scientifica che il virus colpisce prevalentemente certe categorie di persone (quelle cd fragili con comorbilità o in età avanzata), che pertanto ad un'ampia fascia di popolazione verrà chiesto di sottoporsi al vaccino non solo per il benessere proprio, ma soprattutto per la salute di una fascia più ristretta e debole di popolazione, il legislatore proceda con previsioni che rendano certa la tutela indennitaria-assistenziale dei cittadini senza l'obbligatorietà del vaccino.

Ancor più desiderabile, alla luce di quanto sostenuto, risulterebbe un cambio di marcia della giurisprudenza costituzionale e di legittimità, per dirigersi verso un'interpretazione meno rigida e più consona ad una lettura costituzionalmente orientata della L. 210/92, che riconosca al cittadino che abbia aderito spontaneamente alle raccomandazioni delle Autorità sanitarie il diritto all'indennizzo, se vittima di una menomazione psicofisica grave e irreversibile.

La circostanza poi che all'indennizzo possa affiancarsi anche il risarcimento del danno servirà per confortare ulteriormente la popolazione dal timore di sottoporsi al vaccino, senza però che sia possibile dirimere con assoluta certezza la questione relativa alla cumulabilità o allo scorporo della somma liquidata a titolo di indennizzo ex L. 210/92 dall'eventuale risarcimento del danno subito, rinviando que-

sta problematica all'applicabilità della regola della *compensatio lucri cum damno* secondo il criterio, introdotto dalle SS.UU. del 2018, dell'indagine sulla funzionalità del beneficio collaterale<sup>30</sup>.

Secondo tale modello risulta necessario verificare la funzione del beneficio collaterale per considerare possibile o meno il diffalco della somma sottostante al vantaggio, dal *quantum* liquidato come risarcimento del danno. In tale situazione solo e soltanto se il beneficio collaterale ha la medesima funzione del risarcimento del danno sarà applicabile la regola della *compensatio lucri cum damno* e quindi impedito il cumulo delle due poste, segno, in tali condizioni, di un'eventuale ingiustificata locupletazione del danneggiato

Ma questo è un altro capitolo.

<sup>30</sup> Sul tema di recente vedi la presa di posizione della S.C. in Cass., 6 maggio 2020, n. 8532, in *Danno e responsabilità*, 2020, p.724, in cui si sostanzia la diversità fra indennizzo e risarcimento del danno da contagio, «tuttavia, nel giudizio risarcitorio promosso contro il Ministero della salute per omessa adozione delle dovute cautele, l'indennizzo eventualmente già corrisposto al danneggiato può essere interamente scomputato dalle somme liquidabili a titolo di risarcimento del danno (*compensatio lucri cum damno*), venendo altrimenti la vittima a godere di un ingiustificato arricchimento consistente nel porre a carico del medesimo soggetto (il Ministero) due diverse attribuzioni patrimoniali in relazione al medesimo fatto lesivo (Cass. n. 991 del 2014; n. 6573 del 2013; n. 584 del 2008)» con nota di A. VOLPATO, *Compensare per riparare: il caso del danno da emotrasfusioni infette*, p.725. In generale sul tema della *compensatio lucri cum damno* ci sia permesso rinviare a M. FERRARI, *La compensatio lucri cum damno come utile strumento di equa riparazione del danno*, Milano, 2008; U. IZZO, *È nato prima il danno o la sicurezza sociale*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2016, p. 40 ss.



CRISTIANO CUPELLI\*

LA GESTIONE DELL'EMERGENZA COVID-19  
E IL RISCHIO PENALE PER GLI OPERATORI SANITARI

1. *La questione*

Tra gli effetti indiretti che, sul piano giuridico, il Covid-19 rischia di lasciare in eredità vi è il pericolo di potenziare le incertezze che da sempre accompagnano un settore assai problematico della responsabilità colposa, quello legato all'attività sanitaria. Le notizie di indagini avviate in molte zone d'Italia alla ricerca di eventuali responsabilità penali per eventi avversi legati alla pandemia confermano quest'impressione, mettendo in luce una nuova (e consequenziale) *emergenza nell'emergenza*: evitare che medici e operatori sanitari, che per mesi hanno combattuto in prima linea e in condizioni talvolta estreme contro il virus, siano travolti da un'ondata di denunce e di inchieste giudiziarie miranti a trovare colpevoli, diversi dal virus, per i decessi avvenuti durante gli ultimi mesi<sup>1</sup>.

\* Professore associato di Diritto penale presso il Dipartimento di Giurisprudenza dell'Università degli studi di Roma "Tor Vergata".

<sup>1</sup> Nell'ambito dell'ampia bibliografia sui diversi profili di rilevanza giuridica legati all'emergenza Covid-19, si segnalano, nella specifica prospettiva affrontata nel testo, in particolare i contributi di R. BARTOLI, *Il diritto penale dell'emergenza "a contrasto del coronavirus": problematiche e prospettive*, in *Sistema penale*, 24 aprile 2020; ID., *La responsabilità colposa medica e organizzativa al tempo del coronavirus. Fra la «trincea» del personale sanitario e il «da remoto» dei vertici politico-amministrativi*, in *Sistema penale*, fasc. 7/2020, 85 ss.; A. BERNARDI, *Il diritto penale alla prova della Covid-19*, in *Dir. pen. proc.*, 2020, p. 441 ss.; C. BRUSCO, *Covid-19: la responsabilità degli operatori sanitari e l'applicazione del principio di esigibilità della condotta*, in *Giudice donna*, fasc. 1/2020; G.M. CALETTI, *Emergenza pandemica e responsabilità penali in ambito sanitario. Riflessioni a cavaliere tra scelte tragiche e colpa del medico*, in *Sistema penale*, fasc. 5/2020, p. 12 ss.; M. CAPUTO, *La responsabilità penale degli operatori sanitari ai tempi del Covid-19. La gestione normativa dell'errore commesso in situazioni caratterizzate dall'emergenza e dalla scarsità di risorse*, in G. Forti (a cura di), *Le regole e la vita. Del buon uso di una crisi, tra letteratura e diritto*, Vita e pensiero, Milano, 2020, p. 109 ss.; A. CASTALDO - F. COPPOLA, *Lo scudo (dei medici), la spada (delle Procure). La riforma mancata*

## 2. Il contesto emergenziale

Procedendo con ordine e in termini il più possibile schematici, per comprendere meglio questo timore è sufficiente ricordare alcuni dati che hanno connotato il contesto emergenziale.

Anzitutto, nella fase iniziale della pandemia la diffusione a ritmo esponenziale dell'infezione e l'elevato numero di malati che necessitavano di cure e ricovero soprattutto nei reparti di terapia intensiva (con uso di ventilazione assistita) o di pneumologia hanno drammaticamente riproposto all'attenzione dell'opinione pubblica il limite delle risorse disponibili in termini tanto strutturali e organizzativi (numero di posti letto, disponibilità di farmaci e tecnologie) quanto soggettivi (presenza di personale medico ed infermieristico in numero sufficiente e con requisiti di specifica competenza e conseguente effettuazione di turni di lavoro massacranti)<sup>2</sup>.

Ancora, al cospetto di evidenti *deficit* di organico, nel tentativo di

*della colpa medica da coronavirus*, in *Quotidiano giuridico*, 15 aprile 2020; C. CUPELLI, *Emergenza Covid-19: dalla punizione degli "irresponsabili" alla tutela degli operatori sanitari*, in *Sistema penale*, 30 marzo 2020; A. GARGANI, *La gestione dell'emergenza Covid-19: il «rischio penale» in ambito sanitario*, in *Dir. pen. proc.*, 2020, p. 887 ss.; G. LOSAPPIO, *Responsabilità penale del medico, epidemia da «Covid-19» e «scelte tragiche» (nel prisma degli emendamenti alla legge di conversione del d.l. c.d. «Cura Italia»)*, in *Giurisprudenza penale web*, n. 4/2020; F. PALAZZO, *Pandemia e responsabilità colposa*, in *Sistema penale*, 26 aprile 2020; L. RISICATO, *La metamorfosi della colpa medica nell'era della pandemia*, in *Discrimen*, 25 maggio 2020; A. ROIATI, *Esercizio della professione sanitaria e gestione dell'emergenza Covid-19: note minime per un ampliamento delle fattispecie di esclusione della responsabilità penale*, in *La legislazione penale*, 19 maggio 2020; L. SCARAMELLINI, *Palliativi e cure effettive: interventi proposti e proposte di intervento in tema di responsabilità penale degli esercenti le professioni sanitarie*, in *Giurisprudenza penale web*, n. 4/2020.

<sup>2</sup> Sullo squilibrio tra necessità e risorse disponibili, cfr., tra i vari contributi, G. FACCI, *La medicina delle catastrofi e la responsabilità civile*, in *Resp. civ. e prev.*, 2020, p. 708 ss.; per una puntuale disamina dell'emergenza sanitaria e degli strumenti previsti nell'ordinamento italiano per fronteggiare le epidemie, anche in rapporto alle conseguenti limitazioni dei diritti fondamentali, v. M. GNES, in *Le misure nazionali di contenimento dell'epidemia da Covid-19*, in *Giorn. dir. amm.*, 2020, p. 282 ss. Sull'attribuzione da parte del Governo tramite decretazione d'urgenza di nuovi poteri emergenziali destinati a fronteggiare l'emergenza sanitaria e sulla legittimità delle conseguenti limitazioni della libertà personale, v., nella prospettiva amministrativistica, F. SPANICCIATI, *Covid-19 e l'emersione di un sistema amministrativo parallelo*, in *Giorn. dir. amm.*, 2020, p. 305 ss.



assicurare il più esteso livello di cura ci si è trovati costretti a fare ricorso, su base volontaria, ad altri operatori sanitari disponibili nella struttura, pure se privi del necessario livello di specializzazione in relazione al tipo di attività medica prestata, i quali hanno assunto volontariamente un rischio che – sulla base dei tradizionali canoni di imputazione della responsabilità – potremmo ritenere punibile a titolo di colpa perché riconducibile alla violazione di una regola cautelare prudenziale, che dovrebbe condurre all'astenersi dall'attività.

Oltre a ciò, va considerato come, nonostante gli sforzi organizzativi e finanziari a livello statale e regionale diretti ad aumentare i posti letto disponibili in terapia intensiva (trasformando e allestendo nuovi reparti, acquistando le tecnologie necessarie, incrementando il personale, ecc.)<sup>3</sup>, la potenza diffusiva della pandemia è stata più veloce e ha adombrato l'allarmante scenario che sugli stessi medici potesse ricadere, in certi casi, la tragica decisione, fra pazienti con diverse speranze e possibilità di sopravvivenza, su chi includere o escludere dal ricovero, dall'accesso alla terapia intensiva o alla ventilazione: in sostanza, la scelta di chi *curare prima* o addirittura *non curare*.

Emblematica, sul punto, l'incertezza determinata dalla contrapposizione tra la SIAARTI (Società Italiana di Anestesia, Anelgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva) e il CNB (Comitato Nazionale per la Bioetica); la prima, infatti, ha pubblicato, lo scorso 6 marzo, le *“Raccomandazioni di etica clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi*

<sup>3</sup> Ampio il dibattito suscitato dall'analisi del reticolo dei provvedimenti normativi succedutisi a seguito dell'esplosione dell'emergenza; senza pretesa di esaustività, si rinvia agli sforzi di ricostruzione sistematica compiuti da M. LUCIANI, *Il sistema delle fonti del diritto alla prova dell'emergenza*, in *Rivista AIC*, 10 aprile 2020 e alle riflessioni critiche di M. BELLETTI, *La confusione nel sistema delle fonti ai tempi della gestione dell'emergenza da Covid-19 metter a dura prova gerarchia e legalità*, in *Osservatorio AIC*, 28 aprile 2020 e F. SORRENTINO, *Riflessioni minime sull'emergenza coronavirus*, in *Costituzionalismo.it*, fasc. 1/2020, p. 130 ss.; per una verifica su possibilità e limiti (temporali o di contenuto), alla luce della Costituzione, per decreto-legge e legge di conversione di introdurre norme derogatorie rispetto alle previsioni costituzionali, F.S. MARINI, *Le deroghe costituzionali da parte dei decreti-legge*, in *Federalismi.it. Osservatorio emergenza Covid-9*, n. 1, 13 marzo 2020. Tra i penali, si sofferma sulle varie misure adottate dalle autorità competenti, comprese quelle contenute nei DPCM e nelle ordinanze regionali e sindacali, C. RUGA RIVA, *La violazione delle ordinanze regionali e sindacali in materia di coronavirus: profili penali*, in *Sistema penale*, 24 marzo 2020.

e per la loro sospensione in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili”, nelle quali non si escludeva la possibilità di fare ricorso a «criteri di accesso alle cure intensive (e di dimissione) non soltanto strettamente di appropriatezza clinica e di proporzionalità delle cure, ma ispirati anche a un criterio il più possibile condiviso di giustizia distributiva e di appropriata allocazione di risorse sanitarie limitate», condizioni che potrebbero anche rendere necessario «porre un limite di età all’ingresso in terapia intensiva», in una logica che privilegia la “maggiore speranza di vita”. Di contro, l’8 aprile, il Comitato Nazionale per la Bioetica, nel parere “*Covid-19: la decisione clinica in condizioni di carenza di risorse e il criterio del ‘triage in emergenza pandemica’*”, ha invece scelto una strada diversa, fissando il “criterio clinico” come il “più adeguato” per scegliere come allocare le risorse a disposizione in una situazione di emergenza come quella legata al virus, ritenendo ogni altro criterio “eticamente inaccettabile” e indicando altresì tre condizioni che devono soprassedere al *triage* in emergenza: «la *preparedness* (predisposizione di strategie di azione nell’ambito della sanità pubblica, in vista di condizioni eccezionali, con una filiera trasparente nelle responsabilità), l’appropriatezza clinica (valutazione medica dell’efficacia del trattamento rispetto al bisogno clinico di ogni singolo paziente, con riferimento alla urgenza e gravità del manifestarsi della patologia e alla possibilità prognostica di guarigione, considerando la proporzionalità del trattamento) e l’attualità, che inserisce la valutazione individuale del paziente fisicamente presente nel pronto soccorso nella prospettiva più ampia della comunità dei pazienti, con una revisione periodica delle liste di attesa»<sup>4</sup>.

### 2.1. In particolare: la somministrazione di farmaci off label e l’uso compassionevole

Tra gli ulteriori snodi critici, va segnalato quello legato al rilievo

<sup>4</sup> Sul dibattito scaturito dal contenuto delle raccomandazioni SIAARTI richiamate nel testo, si vedano, con varietà di posizioni, G. RAZZANO, *Riflessioni a margine delle raccomandazioni SIAARTI per l’emergenza Covid-19, fra triage, possibili discriminazioni e vecchie DAT: verso una rinnovata sensibilità per il diritto alla vita?*, in *Rivista AIC*, fasc. 3/2020, p. 107 ss.; S. ROSSI, *Società del rischio e scelte tragiche al tempo del coronavirus*, *ivi*, p. 246 ss.

cruciale assunto nel contesto pandemico dall'impiego di farmaci sottoposti a sperimentazione e *off label* (o fuori etichetta o fuori scheda tecnica); si tratta, come è noto, di quelle ipotesi, disciplinate in termini generali dalle leggi 23 dicembre 1996, n. 648 e 8 aprile 1998, n. 94, in cui un farmaco viene prescritto per un'indicazione terapeutica diversa da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale di immissione in commercio (indicazione poi trasfusa nel foglietto illustrativo accluso alla confezione) ovvero l'indicazione terapeutica è stata autorizzata, ma non è stata autorizzata la via o la modalità di somministrazione *in concreto* prescelta.

Invero, può darsi ormai per acquisito che la nuova e in gran parte sconosciuta patologia sia stata affrontata, nella prima fase (e ancora in parte lo sia ancora oggi), curandone i sintomi attraverso l'impiego di medicinali commercializzati per altre indicazioni, resi disponibili ai pazienti, pur in assenza di indicazione terapeutica specifica per il Covid-19, sulla base di evidenze scientifiche spesso limitate o comunque non accreditate in termini incontrovertibili; al contempo, è altrettanto incontrovertibile che per fronteggiare l'emergenza si sia fatto un "uso compassionevole" del presidio farmacologico, ricorrendo a prodotti in fase di sperimentazione (è il caso, fra gli altri, del "Remdesivir", molecola sperimentale pensata e testata dall'americana Gilead per combattere il virus Ebola e ora allo studio per il trattamento di Covid-19). Va anche ricordato, in proposito, come l'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa), con una circolare emanata il 6 aprile 2020, da un lato abbia fornito ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente con riferimento all'uso *off label* di medicinali in commercio in Italia e, dall'altro, per quanto concerne l'uso compassionevole, abbia adottato procedure straordinarie e semplificate per la presentazione e l'approvazione delle sperimentazioni e per la definizione delle modalità di adesione agli studi e di acquisizione dei dati; tutto ciò, in attuazione di quanto originariamente previsto all'art. 17, comma 5 dal decreto legge 17 marzo 2020 n. 18, abrogato e sostituito dall'art. 40 del decreto-legge n. 23 del 2020, con il quale è stato inoltre istituito un Comitato etico unico nazionale (individuato nel comitato etico dell'Istituto Nazionale Spallanzani di Roma), chiamato a provvedere alla valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano e dei dispositivi

medici per pazienti con Covid-19 e a esprimere il parere nazionale, anche sulla base della preventiva valutazione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Aifa, sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano, degli studi osservazionali sui farmaci, dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con Covid-19.

Dal quadro normativo, la scelta *contingente* di adottare i farmaci per la cura del Covid-19 è sempre rimessa al medico curante, previa autorizzazione del direttore sanitario del nosocomio che ha preso in carico il paziente; il medico, che resta l'unico responsabile della scelta di usare *quel* determinato farmaco *off-label*, dovrà fornire la più esaustiva e minuziosa informazione al paziente sulla mancanza di alternative terapeutiche, sui rischi e sui benefici della terapia, sul motivo dell'utilizzo fuori etichetta e sui risultati delle sperimentazioni, ove presenti.

Ancora una volta, ad ampio raggio si presenta per gli operatori sanitari il ventaglio delle potenziali responsabilità connesse agli effetti avversi derivanti dalla somministrazione si presenta ad ampio raggio. Si pensi, a titolo esemplificativo, al peculiare statuto rivestito, in queste ipotesi, dal *consenso informato*: l'elevata e media tossicità dei farmaci *off-label* e il rischio di complicanze richiedono infatti, per tutte le terapie "fuori indicazioni" e ad utilizzo empirico, la valorizzazione di un ancor più *appropriato* consenso informato, che metta in luce le specifiche condizioni di emergenza e la necessità, per il clinico, di prendere decisioni mediche senza supporti di bibliografia o linee guida. Ebbene, fornire la "*dettagliata spiegazione*" imposta dall'art. 1 della legge n. 219 del 2017 rappresenta un compito tutt'altro che agevole, proprio in ragione delle incertezze terapeutiche che impediscono di indicare in modo completo e minuzioso le fasi della cura che il paziente si troverà ad affrontare; per di più, continuano a mancare riferimenti specifici alle caratteristiche che il consenso deve rivestire nel caso in cui riguardi proprio l'utilizzo di farmaci fuori etichetta. A ciò va anche aggiunto che un paziente affetto da Covid-19, particolarmente suggestionato da informazioni allarmanti e contraddittorie in termini di mortalità, potrà essere *indotto* a prestare il consenso a una sperimentazione ritenendo erroneamente che si tratti invece di un trattamento standardizzato.

Senza dimenticare come la tendenza alla procedimentalizzazione

mostrata, nei termini poc'anzi richiamati, dall'articolo 40 del decreto-legge n. 23 del 2020 (e prima ancora dall'art. 17 del decreto-legge n. 18 del 2020) in termini pratici potrà – al più – evocare i contorni di una *buona pratica* (come qualificata nella pagina relativa al *Corona Virus Disease* del sito del Sistema Nazionale delle Linee Guida dell'Istituto Superiore della Sanità), priva di quella stabilità (per i deficit di certezza dell'attuale quadro scientifico che ne determinano una continua variabilità) tale da poterla ricondurre nel perimetro applicativo della causa di non punibilità di cui all'art. 590-*sexies* c.p.

### 3. *Il nuovo rischio per gli operatori sanitari*

In questa situazione, allora, è agevole immaginare un fronte di rischio *ulteriore* per gli operatori sanitari, legato agli eventi avversi verificatisi nell'ambito dell'emergenza epidemiologica e ai risvolti di un consenso solo parzialmente completo (anche in termini di inappagante valutazione, in termini di proporzionalità, dei benefici attesi dalla somministrazione rispetto alle controindicazioni e gli effetti collaterali, con somministrazioni para-sperimentali che si possano rivelare pregiudizievoli per la salute): quante denunce e richieste di risarcimento è ragionevole attendersi nei loro confronti (e nei riguardi delle strutture sanitarie), all'esito del numero, inevitabilmente elevatissimo, di morti *per* o *da* coronavirus? Non si può in proposito sottacere anche il ruolo di discutibili iniziative di associazioni o studi legali che temerariamente spingono – invero anche ben prima e al di là dell'odierna contingenza – a intraprendere azioni giudiziarie per presunte inadempienze nei confronti della classe medica (come stigmatizzato anche dal Consiglio Nazionale Forense oltre che da molti Consigli degli Ordini degli avvocati su base territoriale).

La ricaduta immediata che si paventa è che, profilandosi negli operatori sanitari la preoccupazione per la propria incolumità giudiziaria, possa – nell'immediato e in prospettiva – prevalere in loro sullo spirito solidaristico dimostrato sinora la tentazione di atteggiamenti *autocautelativi*, improntati a una sorta di *medicina difensiva dell'emergenza*<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Nella situazione attuale, come fa notare F. PALAZZO, *Pandemia e responsabi-*

#### 4. *L'inadeguatezza dell'art. 590-sexies c.p. e la resistenza giurisprudenziale alla misura soggettiva della colpa*

Soffermandoci sul fronte penalistico, occorre preliminarmente interrogarsi sull'adeguatezza a fronteggiare la complessità della situazione dell'attuale disciplina e in particolare dell'art. 590-sexies c.p., introdotto nel codice penale con la legge 8 marzo 2017, n. 24 (c.d. legge Gelli-Bianco) e "rivisitato", in senso ulteriormente restrittivo, dalle Sezioni unite penali della Cassazione nella sentenza Mariotti del febbraio 2018.

Come è noto, l'esonero di responsabilità per colpa dell'operatore sanitario è allo stato: *a)* circoscritto alle fattispecie di omicidio e lesioni colposi; *b)* limitato alle sole ipotesi di imperizia non grave, riferibile all'atto esecutivo; *c)* ancorato al rispetto di linee-guida accreditate o buone pratiche clinico-assistenziali consolidate; *d)* subordinato in ogni caso a un preventivo vaglio di adeguatezza delle raccomandazioni contenute in siffatte linee-guida certificate alle specificità del caso concreto.

È sin troppo evidente come questa ristretta area di non punibilità colposa sia assolutamente inidonea rispetto alle contingenze emergenziali nelle quali il personale sanitario è chiamato a operare nel contrasto al Covid-19 (a maggior ragione nell'ambito di un percorso *off label* o compassionevole). Ciò in quanto: *i)* non vi sono linee guida accreditate o pratiche consolidate a cui legare il giudizio di rim-

*lità colposa*, cit., «poiché la paura indotta dalle epidemie è storicamente e antropologicamente una di quelle che più sconfinano nel panico, è del tutto comprensibile che riaffiorino tendenze dirette a placare l'ansia con la ricerca di responsabili»; senonché, sottolinea G. FORTI, *Coronavirus, la tentazione del capro espiatorio e le lezioni della storia*, in *Diritto penale e uomo*, fasc. 6/2020, p. 35, «lo sfoderare troppo precocemente e disinvoltamente il diritto accusatorio verso qualcuno, individuo, categoria o gruppo sociale, ha poi come effetto di attivare atteggiamenti difensivi, in quanto tali più protesi a negare le responsabilità che a contribuire alla identificazione dei termini del problema di cui non di rado il presunto 'colpevole' è il miglior interprete e conoscitore. Si tratta di una dinamica ben illustrata dall'odierna scienza dell'organizzazione, che anche il mondo della giustizia farebbe bene a tener presente. Del resto, l'annosa e gravissima piaga della c.d. medicina difensiva – ma il difensivismo rischia di diventare, se non è già diventato, «categoria dello spirito» e motore universale dell'agire individuale e sociale – basterebbe a documentare i costi morali e materiali di un approccio bellicoso e vendicativo alle situazioni critiche».

proverabilità o non rimproverabilità (vista la novità della patologia e la sostanziale mancanza, allo stato, di evidenze terapeutiche); *ii*) le ipotesi di colpa (non punibili) da considerare nell'emergenza non possono essere limitate ai soli casi di imperizia non grave realizzati nella fase esecutiva, ma devono essere estese anche agli episodi di negligenza o di imprudenza non gravi (si pensi al difetto di attenzione derivante dal dover lavorare per molte ore consecutive, con ritmi massacranti o con insufficiente personale medico-infermieristico specializzato); *iii*) vi è la necessità di esonerare da responsabilità penale gli operatori sanitari non solo per omicidio e lesioni colposi ma anche per epidemia colposa causata dalla mancanza di mezzi di protezione individuale o da un non adeguato isolamento dei pazienti derivante dalla incessante affluenza di malati al pronto soccorso.

Va aggiunto come, in queste ipotesi, non si possa fare affidamento sulla sola potenzialità 'salvifica' della c.d. misura soggettiva della colpa. Si tratta di una categoria certamente capace – in linea teorica – di fornire un adeguato strumento di valutazione delle emergenze 'contestuali' e personali, legate alle difficoltà contingenti in cui l'operatore sanitario è chiamato a svolgere la propria attività di cura e assistenza. Questo tipo di accertamento fa leva sull'applicazione, anche in sede penale, della clausola generale contenuta all'art. 2236 c.c., che, in presenza di "*problemi tecnici di speciale difficoltà*" della prestazione professionale, limita la responsabilità del prestatore d'opera ai soli casi di dolo e colpa grave. Tuttavia, la giurisprudenza penale in ben poche occasioni vi ha effettivamente fatto ricorso in ambito sanitario, finendo per degradare la disposizione civilistica da canone valutativo a mera clausola di stile, sotto la rassicurante – ma poco appagante sul piano della declinazione pratica (concreta) – formulazione di "*regola di esperienza cui il giudice può attenersi nel valutare l'addebito di imperizia quando il caso specifico sottoposto all'esame del sanitario imponga la soluzione di problemi di speciale difficoltà*". Si può osservare come, oltretutto, questa impostazione, quand'anche fosse accolta, scontrerebbe in ogni caso il limite del riferimento alla sola imperizia, mentre – come si è visto – in questi casi non possono non assumere rilievo (anche) ipotesi di negligenza e imprudenza<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Un'accurata ricostruzione delle possibili soluzioni che, in applicazione dei prin-

## 5. La proposta: una norma ad hoc

Preso atto che ci si trova al cospetto di una situazione emergenziale nuova, in cui – per le ragioni sin qui evidenziate, che rendono difficile e complesso anche quel che di regola e in condizioni ordinarie è facile e che abbattano le normali capacità di risposta anche per patologie diverse dal Covid-19, a fronte dello scompaginamento delle tradizionali modalità e priorità di intervento – non si può pretendere dal medico il rispetto delle cautele ordinariamente esigibili, nello sforzo di personalizzazione, in chiave limitativa, della responsabilità, la via obbligata da intraprendere sembra quella dell'introduzione di un'apposita disciplina volta ad ampliare l'area di esonero da responsabilità colposa, plasmata sulle peculiarità della *medicina dell'emergenza pandemica*. Nello stesso senso, peraltro, la questione è stata affrontata anche dal Comitato Nazionale di Bioetica, che, nel già richiamato parere reso lo scorso 8 aprile, ha riconosciuto, al § 4.2, come – al cospetto delle «limitate risorse sanitarie disponibili durante l'emergenza, in termini tanto strutturali che organizzativi, incluso un organico spesso sottodimensionato, sia negli ospedali che nel territorio»; dell'esigenza di «dover lavorare per molte ore consecutive, con ritmi massacranti, a volte anche con dispositivi di protezione inadeguati, con un alto rischio di infettarsi e persino di morire» (corroborato dai numerosissimi decessi degli operatori sanitari); dell'incertezza scientifica che caratterizza la novità dell'attuale emergenza pandemica (nel combattere il contagio da Covid-19 si opera in assenza di linee guida consolidate, di buone pratiche clinico-assistenziali riconosciute come tali dalla comunità scientifica, di evidenze terapeutiche); della preoccupante «proliferazione di contenziosi giudiziari nei confronti dei professionisti della salute nel contesto dell'attuale emergenza pandemica» – «vada presa in considerazione l'idea di limitare eventuali profili di responsabilità professionale degli operatori sanitari in relazione alle attività svolte per fronteggiare l'emergenza Covid-19».

cipi generali e della disciplina vigente, consentirebbero di evitare eccessi punitivi nei confronti degli esercenti le professioni sanitarie, anche in assenza di norme *ad hoc*, A. GARGANI, *La gestione dell'emergenza Covid-19: il «rischio penale» in ambito sanitario*, cit., p. 890 ss.



## 5.1.

Condiviso il metodo, ci si può spingere a immaginare i contorni di un intervento di natura *sostanziale*, volto a offrire alla magistratura i necessari strumenti per escludere il rilievo penale di determinate condotte ed operare più agevolmente – *dopo* – sul piano processuale. A tal fine, la norma che si propone dovrebbe muoversi all'interno di un ben definito campo di applicazione funzionalmente connesso alla gestione del rischio Covid-19 e temporalmente limitato al perdurare dell'emergenza sanitaria e tenere conto di alcune direttrici di fondo: *a*) limitare la responsabilità penale degli operatori sanitari alle sole ipotesi di colpa grave, di qualunque matrice colposa (oltre all'imperizia, dunque, anche condotte connotate da negligenza e imprudenza); *b*) introdurre una definizione di colpa grave, nella quale siano elencati gli indici in base ai quali operare l'accertamento (sottraendolo così all'assoluta discrezionalità giurisprudenziale), dando peso rilevante ai fattori 'contestuali' ed 'emergenziali' (tra i quali, il numero di pazienti contemporaneamente coinvolti, gli *standard* organizzativi della singola struttura in rapporto alla gestione dello specifico rischio emergenziale, l'eventuale eterogeneità della prestazione rispetto alla specializzazione del singolo operatore; ma anche il tempo a disposizione per assumere decisioni o agire; l'oscurità del quadro patologico o il grado di atipicità, eccezionalità o novità della situazione e dunque pure la necessità di fare ricorso a somministrazioni *off label*); *c*) valutare l'opportunità di allargare l'area di irresponsabilità colposa (sempre dei soli operatori sanitari) anche a fattispecie diverse da lesioni e omicidio (si pensi ad altri eventi avversi e alla possibile contestazione del delitto di epidemia colposa nei riguardi del medico costretto ad operare in assenza di adeguati presidi protettivi); *d*) ragionare sul peso da attribuire, in una situazione di incertezza scientifica, al rispetto di linee-guida anche se non accreditate o di buone pratiche clinico-assistenziali non ancora consolidate.

L'esplicitazione degli indici di valutazione della colpa grave – momento qualificante della proposta – consentirebbe una apprezzabile standardizzazione della risposta giudiziale, senza tuttavia pregiudicare la possibilità di una diversa modulazione dell'accertamento che possa tenere conto delle peculiari circostanze del caso concreto, non trattandosi di un elenco tassativo; al contempo, attenuerebbe il timore

che il tempo faccia ‘dimenticare’ la situazione così particolare in cui i medici sono stati chiamati a operare, sterilizzando la pericolosa tendenza applicativa a valorizzare la logica del *senno del poi* nella valutazione delle condotte degli operatori sanitari.

Si tratterebbe, peraltro, di un intervento in grado di svincolarsi dai ‘tradizionali’ dubbi legati a una disciplina di maggiore favore per la classe medica sul piano della compatibilità con i principi costituzionali; non v’è chi non veda, infatti, come, sotto il profilo della ragionevolezza e dell’uguaglianza declinate in senso sostanziale, un siffatto regime – diretto a calibrare la novità, l’eccezionalità e l’abnormità dell’impegno dei medici e la caratura dei rischi (anche per la loro salute) affrontati, onde evitare di trattare *in modo uguale* situazioni palesemente *diverse* – troverebbe giustificazione nelle oggettive peculiarità del contesto emergenziale oltre che nella difficoltà e nella pericolosità dell’attività sanitaria che, nel momento considerato, non appare comparabile con altre attività professionali, prive di analogo significato sociale e non implicanti, a loro volta, rischi e responsabilità così gravi per la vita o incolumità delle persone.

## 5.2.

In questa direzione sembravano peraltro orientate alcune proposte discusse in sede di conversione in legge del d.l. n. 18 del 2020 (c.d. decreto “*Cura Italia*”). La mancata convergenza, in sede politica, sull’opportunità di estendere l’esenzione di responsabilità anche al settore della responsabilità civile e soprattutto con riferimento ai vertici amministrativi e gestionali delle strutture sanitarie ha impedito l’approvazione della proposta, trasformata in un ordine del giorno che ha impegnato il Governo ad avviare, in tempi molto rapidi, un Tavolo di lavoro per approfondire il tema nei suoi vari aspetti, coinvolgendo rappresentanti del Governo, dei gruppi parlamentari, delle regioni e delle province autonome, dell’Ordine dei medici e di altre categorie direttamente chiamate in causa. Da ciò che risulta, tale gruppo di lavoro sta andando avanti e, ad oggi (settembre 2020), le opzioni allo studio sono sostanzialmente tre: una scriminante *ad hoc* (sul modello dello stato di necessità e/o dell’adempimento del dovere) per la fase emergenziale; una norma che, lasciando impregiudicata la questione della responsabilità civile, escluda la rilevanza di tutti i fatti

colposi, punendo solo quelli dolosi; sempre lasciando impregiudicato il profilo legato alla responsabilità civile, una causa di esonero da responsabilità per tutti i fatti colposi (siano cioè derivanti da imprudenza, negligenza o imperizia) purché non ascrivibili a colpa grave, accompagnata da una definizione di gravità della colpa.

In ogni caso, quale che sia la soluzione prescelta, la novella andrebbe approvata in tempi brevi; le indagini appena aperte proseguiranno per anni e l'allontanarsi dal momento emergenziale porterà con sé un inevitabile mutamento della percezione sociale e giudiziaria. È chiaro che, una volta finita l'emergenza, da un tale intervento se ne potrà trarre ulteriore beneficio in termini di più generale ripensamento della responsabilità colposa in ambito sanitario, riflettendo, da un lato, sull'esportabilità di una clausola definitoria generale di colpa grave che tenga esplicitamente conto dei c.d. fattori contestuali e, dall'altro, sui confini applicativi da assegnare alla non punibilità di cui all'art. 590-*sexies* c.p. oltre gli angusti limiti della sola imperizia lieve nella fase esecutiva.

## 6. Le strutture sanitarie

Per concludere, solo un cenno al diverso ma connesso tema della responsabilità delle strutture sanitarie, su cui come detto si è diviso il fronte politico. La questione chiama in causa principalmente il profilo civilistico e amministrativistico; ciò nonostante, non è del tutto svincolata dal rilievo penalistico, non solo perché inevitabilmente le Procure stanno oggi ampliando il raggio delle proprie indagini, concentrandosi sui vertici amministrativi e gestionali delle strutture, onde verificare se i deficit organizzativi riscontrati – soprattutto nella prima fase della diffusione del virus – siano in qualche modo riconducibili a scelte errate, a negligenze o a sottovalutazioni dei rischi anche da parte di chi ha rivestito (e spesso continua a rivestire) compiti di gestione; ma anche poiché, in prospettiva *de iure condendo*, una volta esclusa in sede penale la responsabilità del singolo operatore occorrerà interrogarsi se e a quale titolo si potrà poi chiamare in causa la struttura.

Per ragioni di uniformità, dunque, sarebbe auspicabile – in chiave di riforma – un allineamento dei regimi di imputazione della re-

sponsabilità; sulla falsariga di quanto prospettato nel corso dell'esame del decreto «*Cura Italia*», anche in ambito civile ciò comporterebbe il dare rilievo alla sola colpa grave, potendosi altresì richiamare l'art. 651-*bis* c.p.p. quanto agli effetti, nel giudizio civile o amministrativo, della sentenza penale di proscioglimento pronunciata per mancanza di colpa grave a seguito di dibattimento.

Si potrebbe al contempo ipotizzare un indennizzo a carico dello Stato, a favore di medici e più in generale di esercenti le professioni sanitarie che siano deceduti o abbiano subito danni permanenti a seguito di contagio nell'ambito del lavoro svolto in strutture sanitarie; tale soluzione avrebbe un non irrilevante effetto deflattivo del carico giudiziario, evitando la proposizione di azioni da parte di sanitari o loro eredi, dirette proprio a ottenere il risarcimento dei danni subiti nell'esercizio dell'attività lavorativa durante la fase emergenziale. Si potrebbe riflettere altresì sull'opportunità di prevedere forme indenitarie – in chiave di riequilibrio – anche nei confronti di familiari di pazienti deceduti, previo accertamento giudiziario della riconducibilità di tali eventi avversi a condotte dei sanitari connotate da colpa *non grave* (per le quali si sia previsto il prospettato esonero di responsabilità civili e penali).

Queste considerazioni, legate alla condizione degli operatori sanitari quali vittime del contagio nell'esercizio delle loro funzioni, consentono di precisare ulteriormente come le responsabilità penali dei vertici amministrativi e gestionali vadano necessariamente ancorate all'accertamento di eventuali violazioni da parte di coloro che rivestano posizioni apicali e ruoli decisionali di disposizioni cautelari volte a garantire la sicurezza sul lavoro degli operatori stessi che ne abbiano cagionato la morte o lesioni per colpa<sup>7</sup>. Si tratta, dunque, di un capitolo distinto e svincolato da quello della responsabilità dei medici, a meno che questi ultimi non rivestano ruoli gestionali o che nei loro riguardi non emergano atteggiamenti di connivenza o addirittura complicità.

Ciò apre peraltro la strada, sempre sul versante penalistico, all'ipotesi anche di una responsabilità della struttura sanitaria ai sensi del-

<sup>7</sup> Sul punto, significativamente, R. BARTOLI, *La responsabilità colposa medica e organizzativa al tempo del coronavirus*, cit., p. 107 ss.; A. GARGANI, *La gestione dell'emergenza Covid-19: il «rischio penale» in ambito sanitario*, cit., p. 893 ss.

l'art. 25 *septies* del d.lgs. n. 231 del 2001, in caso di omicidio e lesioni colposi nei confronti dei medici in caso di violazione di norme relative alla tutela della salute e della sicurezza sul lavoro, qualora ovviamente ne ricorrano i presupposti oggettivi e soggettivi (vantaggio in termini di risparmio di spesa e colpa di organizzazione).

Ancora e infine, nel caso in cui dovesse emergere negli operatori la consapevolezza dell'epidemia in atto in una determinata struttura e che gli stessi, per evitare pregiudizi economici e non spaventare i pazienti, non abbiano adottato scientemente le dovute precauzioni, contemplate in precise disposizioni protocollari che siano state macroscopicamente violate, si profilerebbe a loro carico una vera e propria *accettazione del rischio* e dunque una responsabilità a titolo di dolo eventuale, con il paradossale corollario tuttavia di escludere la responsabilità dell'ente per l'assenza del reato presupposto.



MARIA ANTONIETTA LA TORRE\*

LA SPERIMENTAZIONE FARMACEUTICA TRA ETICA  
E BUSINESS IN TEMPI DI PANDEMIA

1. *Il farmaco: un bene economico con un valore etico*

Nel 1955, dopo otto anni di ricerche, Jonas Salk concluse la sperimentazione del vaccino per la poliomielite; questa nel 1916 aveva causato seimila morti negli Stati Uniti e ventisette mila paralizzati; nei due anni successivi al rilascio del vaccino, i casi di polio negli Stati Uniti diminuirono di circa il 90%, fino alla totale eliminazione nel 1979. Il vaccino, però, non fu brevettato e quando gli fu rivolta la domanda su chi fosse il proprietario del brevetto, Salk rispose: «Beh, le persone, direi. Non c'è brevetto. Potresti brevettare il sole?»<sup>1</sup> Con tutta evidenza, quello adoperato da Salk non è un argomento *legale*, poiché una giuria riterrebbe legittima una richiesta di brevetto in considerazione delle risorse impiegate per ottenere il vaccino, bensì un argomento *etico*, inteso ad evitare che a qualcuno possa essere impedito l'accesso a un medicinale salvavita per carenza di risorse. Tale esempio sintetizza con chiarezza il divario tra due istanze opposte, relative ad un bene che manifesta una duplice finalità, di profitto e di garanzia di un diritto umano fondamentale, il diritto alla salute: da un punto di vista etico i farmaci e i vaccini sono sviluppati per soddisfare le esigenze di salute degli esseri umani, da un punto di vista economico essi sono merci vincolate a una logica di mercato; di conseguenza, nel primo caso appare legittimo raccomandare, ad esempio, che i dati e le conoscenze ottenuti nel corso delle sperimenta-

\* Maria Antonietta La Torre è Membro del Consiglio Direttivo dell'Istituto Italiano di Bioetica; Responsabile del Dipartimento Imprese del Polo di Biodiritto.

<sup>1</sup> J. JOHNSTON e A.A. WASUNNA, *Patents, Biomedical Research, and Treatments: Examining Concerns, Canvassing Solutions*, Special Report, in «Hastings Center Report», vol. XXXVII, n. 1, 2007, p. 2. Il vaccino di Salk sarà poi sostituito da quello di Albert Sabin e negli anni '60 la poliomielite sarà quasi del tutto debellata anche in Italia, sebbene recentemente sia stato lanciato un nuovo allarme mondiale da parte dell'OMS.

zioni finalizzate alla produzione di farmaci e vaccini siano condivisi e che vi sia trasparenza sui costi, con l'obiettivo di un accesso equo ad essi; nel secondo caso risulta altrettanto legittima la richiesta di tutela dei marchi e l'imposizione di *royalties* da parte dei produttori di tali beni, così come il perseguimento del massimo profitto. Eppure, secondo i dati raccolti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, un terzo della popolazione mondiale non ha accesso ai farmaci essenziali disponibili, una cifra che supera il cinquanta per cento in alcune parti dell'Asia e dell'Africa<sup>2</sup> e, da una prospettiva bioetica e di perseguimento dell'equità nella salute, tale dato non può essere ignorato. Perciò l'OMS ha più volte raccomandato di rivedere la disciplina dei brevetti, per abrogarli o ridurne in modo significativo la durata; d'altronde, occorre pur riconoscere che ciò potrebbe determinare il poco auspicabile corollario di un minore impegno nella ricerca determinato da una diminuzione degli investimenti, che potrebbero risultare non sufficientemente remunerativi, da parte delle aziende farmaceutiche, col risultato di riversare i costi della sperimentazione, assai consistenti, unicamente sui bilanci statali.

Il dibattito sull'accesso ai farmaci e sulla sperimentazione necessaria alla loro produzione, ma anche sul legittimo profitto delle industrie chimico-farmaceutiche, ha assunto connotati di particolare complessità in occasione della pandemia da Sars-Cov-2, nel corso della quale le aspettative rivolte alla ricerca biomedica e alle iniziative delle industrie farmaceutiche sono state comprensibilmente assai significative e, occorre riconoscere, non disattese. L'urgenza ha però portato in secondo piano alcune questioni di ordine etico che meritano, al contrario, una rinnovata riflessione, in considerazione dell'enorme potere economico e contrattuale nei confronti degli Stati, i quali devono occuparsi della salute pubblica, che, in simili circostanze, tali imprese dimostrano in modo palese di detenere. Il dibattito sulla liceità del diritto al brevetto per alcune scoperte, ad esempio, medicinali salvavita o essenziali per la ricerca successiva, o per i prodotti delle sperimentazioni biotecnologiche, ossia derivanti dall'utilizzo di parti di corpo umano, è, come si diceva, uno dei temi bioetici nei quali in maggior misura è evidente il conflitto tra istanze etiche ed

<sup>2</sup> WORLD HEALTH ORGANIZATION, *WHO Medicines Strategy: Framework for Action in Essential Drugs and Medicines Policy 2000-2003*, Geneva 2000.



economiche. In diverse circostanze il vincolo del brevetto ha impedito o ostacolato la produzione di farmaci a prezzo accessibile in alcuni mercati e contesti socioeconomici. I farmaci brevettati per il trattamento dell'HIV / AIDS ne sono un esempio, che attesta la difficoltà a conseguire un equilibrio tra tutela della proprietà intellettuale, sistema di mercato, diritti umani ed equità nella salute: il Sudafrica, ove erano presenti più di quattro milioni e mezzo di malati, nel 1998 intendeva produrli al prezzo di un farmaco generico, eludendo dunque le *royalties* (grazie ad una legge introdotta da Nelson Mandela l'anno precedente, il *Medicines Act*, relativa per l'appunto alla produzione di farmaci generici e al prezzo di essi); l'Associazione dei produttori farmaceutici, in rappresentanza di trentanove società, si oppose, adì le vie legali e sostenne che erano stati violati i diritti di proprietà dei suoi membri; inizialmente le industrie farmaceutiche ottennero il risultato voluto di estromettere il Sudafrica dagli accordi internazionali TRIPS, proprio a motivo del mancato rispetto del regime dei brevetti, ma in seguito la pressione internazionale da parte delle associazioni per i diritti umani indusse alcune aziende a fornire i farmaci al Sudafrica a prezzi ridotti, e quindi accessibili, sia al fine di salvaguardare la propria immagine, sia per non alimentare una più ampia contestazione dell'intero sistema brevettuale; si giunse così al ritiro del ricorso. Questo esempio dimostra innanzitutto che la globalizzazione dell'informazione ha ottenuto almeno un risultato positivo, quello, cioè, di consentire un ampio controllo da parte dell'opinione pubblica sull'operato delle multinazionali nei mercati; in secondo luogo, attesta la consapevolezza crescente da parte delle imprese circa la necessità di salvaguardare la propria *reputazione* nei riguardi di consumatori sempre più coscienti dei propri diritti e della propria forza di controllo; in terzo luogo, prova anche che le industrie farmaceutiche detengono una responsabilità peculiare: esse contribuiscono alla tutela e al miglioramento della salute pubblica attraverso la ricerca e la produzione di farmaci essenziali per la cura delle patologie, ma la loro attività solleva anche molti dilemmi etici, concernenti non solo la proprietà intellettuale, ma i requisiti dei *trials* clinici, il giusto prezzo dei farmaci (e, se si vuole, anche il tema più generale del 'giusto profitto') e la possibilità di accesso diffuso ad essi, e inoltre la gestione del *marketing*, che non solo non può essere ingannevole, ma deve essere *responsabile*, e la trasparenza dell'informa-

zione<sup>3</sup>. Insomma è richiesto loro, molto più che ad altre attività commerciali, un contributo in termini di responsabilità sociale, tutela della salute, giustizia sociale. Ogni agire, ma in particolar modo quello che ha conseguenze sulla salute delle persone, presuppone scelte in merito agli interessi da privilegiare, cosicché la condotta delle imprese che non solo hanno il potere di produrre beni essenziali alla salute collettiva, ma a tal fine praticano la sperimentazione anche su soggetti umani, deve rispondere a specifiche domande relative a mezzi, fini, obblighi e conseguenze. Il deciso sbilanciamento verso la ricerca privata, per cui il maggior numero di studi clinici oggi è appannaggio di enti non accademici o non afferenti a istituti di ricerca pubblici, ossia dell'industria privata, determina conseguenze di grande rilievo: costi elevati al dettaglio, marketing aggressivo favorevole, obsolescenza indotta dei farmaci non più redditizi o i cui brevetti sono scaduti. Senza dubbio le industrie farmaceutiche hanno pieno diritto a conseguire un utile dagli investimenti profusi nella ricerca, ma non è possibile eludere taluni interrogativi: se tale profitto debba essere garantito senza alcun limite ed eventualmente anche a prezzo di vite umane e se le regole di mercato prevalgano sui diritti umani. Se è stato possibile, per i medicinali destinati alla cura dell'AIDS, ridurre il costo annuo per paziente da diecimila euro a circa duecento euro, forse qualche forma di flessibilità, almeno per i paesi più poveri, potrebbe o dovrebbe essere garantita. Per altro, le imprese farmaceutiche, nel campo, ad esempio, della biomedicina, ricevono assistenza pubblica sotto forma di agevolazioni fiscali, finanziamenti per la ricerca, sostegno nel commercio internazionale. In Italia, in particolare, esse possono godere di un credito di imposta fino al cinquanta per cento per le spese in ricerca e sviluppo, beneficiano di un ammortamento del 140% del costo di acquisto di nuovi beni strumentali e i proventi derivanti da brevetto per il cinquanta per cento non concorrono all'ammontare del reddito. Tali vantaggi andrebbero considerati sufficienti a indurre le imprese a tener conto dell'interesse pubblico qualora si occupino di tecnologie e terapie salvavita o comunque necessarie alla promozione e tutela della salute<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> A.M. SANTORO e T.M. GORRIE, *Ethics and the Pharmaceutical Industry*, Cambridge University Press, Cambridge 2005.

<sup>4</sup> J. JOHNSTON e A.A. WASUNNA, *op. cit.*, p. 29.

## 2. La responsabilità sociale ed etica delle industrie farmaceutiche

La scoperta di un nuovo farmaco è un processo lungo e complesso: occorrono diversi anni di studi e sperimentazioni e solo alcune delle sostanze sottoposte ad esame superano tutti i test e quindi sono approvate e immesse sul mercato<sup>5</sup>. La sperimentazione di medicinali prevede, infatti, nel nostro Paese, una fase pre-clinica, in vitro e in vivo, nel corso della quale si valuta in laboratorio soprattutto l'assenza di tossicità delle molecole prese in esame; una Fase I nella quale, dopo la valutazione di ammissibilità da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e l'autorizzazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, si avvia la sperimentazione sull'uomo, su un campione ristretto di volontari, ai quali si somministra il prodotto in dosi diverse, per valutare eventuali effetti indesiderati e operare una prima valutazione rischi/benefici; nella Fase II si valutano più direttamente gli effetti terapeutici, in quanto il farmaco viene somministrato a soggetti affetti dalla patologia alla cura della quale esso è destinato: si tratta di una fase abbastanza lunga (fino a due anni), nel corso della quale si adoperano anche i placebo; infine, nella fase III, su un numero ampio di pazienti, si confronta il farmaco con altri prodotti analoghi preesistenti, se ve ne sono, e ancora con placebo, assegnato casualmente a singolo o doppio cieco (il cosiddetto studio clinico controllato randomizzato), effettuando un monitoraggio di durata tra i tre e i cinque anni; la Fase IV è quella della sorveglianza successiva all'immissione in commercio. Le industrie farmaceutiche lamentano che la disciplina dei brevetti, la quale prevede una durata ventennale, in effetti non sempre consente di coprire le spese di investimento, poiché le molecole sono brevettate non appena individuate, ma per l'immissione effettiva sul mercato occorrono diversi anni, senza considerare la successiva farmacovigilanza, volta a verificare eventuali effetti avversi che possano emergere dall'uso più esteso.

Tuttavia da diversi decenni l'immagine dell'impresa non è più quella di un'attività esclusivamente 'privata', bensì di un'organizzazione che, a causa del potere che esercita e delle responsabilità che detiene, as-

<sup>5</sup> «Oggi lo sviluppo di un farmaco richiede circa 10-15 anni e la percentuale delle molecole di potenziale interesse terapeutico che arrivano sul mercato è inferiore allo 0,1%». CNB, *Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica*, 2006, p. 55.

sume una connotazione ‘pubblica’<sup>6</sup>. Si considerino a tal proposito le campagne di boicottaggio contro alcune multinazionali per condotte giudicate ‘non etiche’, che hanno provocato il crollo in borsa del valore dei rispettivi titoli, o le polemiche proprio contro le cosiddette ‘Big Pharma’<sup>7</sup>, ossia l’insieme delle principali multinazionali della chimica, accusate di biopirateria<sup>8</sup> e sfidate nei loro brevetti esclusivi da

<sup>6</sup> M.A. LA TORRE, *Questioni di etica d’impresa. Oltre l’homo oeconomicus*, Giuffrè, Milano 2009.

<sup>7</sup> «Fin dall’ingresso dei primi OGM sui mercati mondiali, le aziende biotech si sono prioritariamente preoccupate di vedersi riconosciuti, tramite lo strumento del brevetto, i diritti di proprietà intellettuale sugli organismi studiati e sulle sequenze genetiche utilizzate nelle applicazioni biotecnologiche destinate alla commercializzazione. Le prospettive di sfruttamento economico dei prodotti dell’ingegneria genetica e il loro impiego su larga scala hanno scatenato fra le industrie e le multinazionali del settore una frenetica corsa all’accaparramento delle risorse genetiche del pianeta ed alla conseguente imposizione di diritti di privativa sull’informazione genetica, sia quella derivata da forme di vita animale e vegetale, che quella frutto di processi di sintesi artificiali. [...] Innanzi tutto, in un regime di fatto oligopolistico, il brevetto non serve più a tutelare la paternità scientifica della scoperta, della sua applicazione e del godimento dei benefici economici da parte del singolo ricercatore (a condizione di renderne pubbliche le scoperte e gli studi applicativi), bensì, più pragmaticamente, a garantire all’azienda titolare del brevetto lo sfruttamento commerciale esclusivo dei possibili impieghi, attuali o potenziali, delle sequenze genetiche ‘privatizzate’. A ciò si aggiunga che tale ‘accaparramento’ non avviene in condizioni di libero mercato, ovvero di pari opportunità e pluralità fra laboratori e diversi soggetti che operano nel settore della ricerca biotecnologica. I costi della ricerca in materia consentono, infatti, solo a poche aziende, quelle che oggi dispongono dei mezzi economici e tecnologici necessari alla realizzazione di tali analisi e operazioni biotecnologiche, di ‘privatizzare’ progressivamente le risorse genetiche del pianeta, compreso il genoma umano, e di utilizzare le conoscenze acquisite circa suoi tratti codificanti nei propri prodotti di sintesi». A. FALCONE, *Tutela della salute e della libertà della ricerca scientifica nelle nuove biotecnologie di sintesi in campo genetico. Dai brevetti “biotech” ai modelli “open source”*, in «BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto», n. 1, 2014, p. 213.

<sup>8</sup> La bibliografia in tale ambito è ormai molto ampia; cito tra le molte possibili la definizione di Vandana Shiva: «Il termine “biopirateria” si riferisce all’utilizzo dei sistemi di proprietà intellettuale per legittimare il possesso e il controllo esclusivi di risorse, prodotti e processi biologici utilizzati per secoli nelle culture non industrializzate. Le pretese di sottoporre a brevetto la biodiversità e il sapere indigeno fondato sulle innovazioni, la creatività e l’ingegno delle popolazioni del terzo mondo sono atti di “biopirateria”». V. SHIVA, *Il mondo sotto brevetto*, Feltrinelli, Milano 2002, p. 49. Cfr. anche G. CONTALDI, *La tutela delle invenzioni nel sistema OMC. Esclusiva brevettuale e valori emergenti nella comunità internazionale*, Giuffrè, Mi-

alcuni paesi del Sud del mondo<sup>9</sup>. Le imprese, alla luce della responsabilità sociale loro ascritta, devono rispondere delle proprie scelte a una platea di *stakeholder* sempre più estesa e adoperarsi per la salvaguardia della propria immagine, poiché sono cresciute la consapevolezza, l'informazione, l'attenzione e la pressione dei consumatori, proprio come, in maniera analoga, in ambito sanitario si sono diffuse le associazioni di pazienti e le organizzazioni di vigilanza le quali, se per un verso alimentano la cosiddetta (e deprecabile) 'medicina difensiva', e quindi costituiscono il segno di un declino talvolta preoccupante della tradizionale fiducia nel sapere medico, per l'altro forniscono anche uno stimolo alla trasparenza, all'ampliamento delle tutele, ad un consenso sempre più informato da parte dei pazienti, alla protezione delle fragilità sociali che si ripercuotono sulla salute. Della prima tendenza si è avuta e si continua ad avere assai deleteria testimonianza in occasione dell'epidemia da SARS-CoV-2, con l'ampia diffusione di disinformazione, pregiudizio, paure infondate, soprattutto attraverso i social media. Per l'altro verso, la medesima emergenza determinata dalla pandemia ha sostituito con comprensibili grandi aspettative la crisi di fiducia nella ricerca clinica, generata in anni precedenti da notizie di condotte poco corrette da parte di alcune industrie farmaceutiche nella rendicontazione dei risultati ottenuti nel corso delle sperimentazioni, oppure nella gestione dei conflitti di interesse, al punto che riviste prestigiose come «Scienze» e «Nature» erano state indotte a chiedere maggiore trasparenza nella pubblicazione delle indagini cliniche sui farmaci. Nel corso dell'*European Forum for Good Clinical Practice nel Multi-Stakeholder Roundtable Meeting on Sharing Clinical Trial Data in the Interest of Patients and Research*, tenutosi in Belgio nel 2013 per discutere proprio

lano 2009; E. BONADIO, *Sistema brevettuale "Trips" e risorse genetiche. Esigenze commerciali e interessi pubblici*, Jovene, Napoli 2008.

<sup>9</sup> «Nel 1995 gli scienziati dell'Università del Mississippi ottennero un brevetto sull'uso della curcuma nella cura delle ferite. Il governo indiano lo contestò con successo, fornendo documenti che provavano come la curcuma era da lungo tempo usata in India con le stesse finalità: venendo a mancare il fattore 'scoperta' il brevetto fu respinto. Diversa sorte toccò alle comunità locali filippine e thailandesi, ai cui danni società farmaceutiche giapponesi e americane brevettarono le proprietà anti-diabetiche del banano e di altre varietà indigene». M. KOHR, *Proprietà intellettuale, biodiversità e sviluppo sostenibile*, Dalai-Baldini & Castoldi, Milano 2004.

della trasparenza e della condivisione dei dati nelle sperimentazioni cliniche, si era sottolineata con forza la presenza di interessi divergenti: da un lato i diritti dei pazienti all'informazione e il carattere di trasparenza che deve connotare la ricerca scientifica, dall'altro gli interessi legittimi delle industrie. Le imprese che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci esigono che i dati commercialmente sensibili siano protetti; d'altronde la trasparenza garantisce non solo il controllo pubblico, bensì anche la possibilità di verificare i dati da parte degli enti di regolamentazione e soprattutto la possibilità di facilitare ulteriori ricerche<sup>10</sup>. In ogni caso, le questioni etiche che interessano le aziende farmaceutiche, sia nelle attività di sperimentazione, che in quelle di produzione e commercializzazione, sono significativamente differenti da quelle sollevate dalle normali produzioni e transazioni commerciali, poiché le imprese impegnate nella produzione di beni necessari per la salute dovrebbero rispondere di codici di condotta specifici<sup>11</sup>. Se numerose aziende afferenti ormai ad ogni settore merceologico e dei servizi, dalle banche ai produttori di mobili, alle assicurazioni, adottano ormai diffusamente "codici etici", avendo compreso che una buona reputazione è divenuta elemento essenziale del proprio posizionamento sul mercato, a maggior ragione a coloro che operano in settori così delicati è richiesto che tali codici non siano solo adempimenti formali, bensì riflettano condotte responsabili reali e documentabili. La scarsa trasparenza dei dati non può essere giustificata dalla tutela della proprietà intellettuale e se il legittimo interesse commerciale confligge con quello alla salute, quest'ultimo andrebbe considerato di ordine superiore e quindi preminente. Nell'ambito del 'bene salute', la soddisfazione delle esigenze finanziarie e commerciali non può prevalere, poiché le opzioni in merito a che cosa, come o per chi produrre, ossia le preferenze circa i bisogni da soddisfare e le relative priorità, dipendono da scelte valoriali<sup>12</sup> e, se si persegue la salute globale, l'approccio non può che es-

<sup>10</sup> EFGCP, *Sharing Clinical Trial Data in the Interest of Patients and Research*, Brussels 2013.

<sup>11</sup> M.A. LA TORRE, *La 'business bioethics' nelle sperimentazioni biotecnologiche*, in *Il futuro della bioetica. Una scienza nuova per il XXI secolo*, a cura di R. Prodomo, Giappichelli, Torino 2008, pp. 223-243.

<sup>12</sup> M.A. LA TORRE, *I confini etici nelle scelte dell'impresa multinazionale*, in «Notizie di Politeia» XXVII, n. 102, 2011 pp. 95-105.

sere orientato al bene comune, con un focus sulla giustizia, piuttosto che sul mercato<sup>13</sup>.

Per altro, le teorie economiche e socio-economiche hanno da tempo riconosciuto l'importanza degli orientamenti normativi nel guidare anche le condotte economiche, le quali non sono riconducibili in via esclusiva a motivazioni utilitarie e di profitto, ma sono condizionate da molte variabili e, tra queste, da quei valori che le imprese, creatrici di valore e in fin dei conti al servizio della comunità, non possono più eludere, quali affidabilità, integrità, credibilità, responsabilità, trasparenza<sup>14</sup>. Del resto, Amartya Sen, premio Nobel per l'economia, ritiene sconcertante che l'economia consideri se stessa una disciplina 'non etica', mentre essa storicamente deve molto sin dalle origini alla filosofia morale; anzi, egli sostiene che «la natura dell'economia moderna ha subito un sostanziale impoverimento a causa della distanza venutasi a creare tra l'economia e l'etica»<sup>15</sup>. I governi appaiono orientati sempre più verso strategie di privatizzazione e si rivolgono al mercato per attenuare le pressioni economiche sui rispettivi sistemi di assistenza sanitaria; le sollecitazioni del mercato in direzione dell'efficienza producono, però, prassi che non assicurano l'equità e, talvolta, minano persino l'integrità della scienza medica, quando, ad esempio, la privatizzazione della gestione della salute, attraverso il trasferimento al settore privato di competenze in materia sanitaria, trasforma la medicina e la salute in mere merci. Nel corso della pandemia da Sars-Cov-2 alcune delle regioni italiane nelle quali la sanità privata era stata fortemente incoraggiata e incentivata non hanno dato soddisfacente prova di prontezza organizzativa ed efficienza. Le politiche sanitarie, quando operano scelte di allocazione delle risorse, di investimento nella prevenzione delle patologie, nella

<sup>13</sup> D. CALLAHAN, *Bioethics: Private Choice and Common Good*, in «Hastings Center Report», vol. XXIV, n. 3, 1994, pp. 28-31.

<sup>14</sup> «L'azienda è [...] un'istituzione sociale che produce effetti positivi e negativi sul suo ambiente e che pertanto ha necessariamente delle [...] responsabilità anche sociali. È evidente peraltro che ciò implica anche una discussione sulle finalità assegnate all'impresa che – nel tempo – sono passate dalla massimizzazione del profitto alla creazione di valore e ora stanno evolvendo verso il servizio alla comunità». C. CHIRIELEISON, *Le strategie sociali nel governo dell'azienda*, Giuffrè, Milano 2002, p. 55.

<sup>15</sup> A. SEN, *Etica ed economia*, Laterza, Roma-Bari 2005, p. 14.

tutela dell'ambiente necessario alla salute, nell'educazione sanitaria, devono orientarsi entro un quadro valoriale nel quale le priorità non possono scaturire unicamente da un calcolo costi-benefici: quest'ultimo non è volto per sua natura a realizzare gli scopi più autentici della medicina. L'interruzione della produzione di una linea di biscotti o di un modello di scarpe, perché non più remunerativi sul mercato, è una scelta con una valenza strutturalmente diversa dalla sospensione della produzione di un farmaco quando, ad esempio, la prevenzione ha ridotto il numero di confezioni richieste, poiché lo scopo dei sistemi di assistenza sanitaria non è favorire la produzione di ciò che garantisce maggior profitto.

### 3. *La farmacogenomica*

Molto promettenti sono al momento le ricerche nell'ambito della farmacogenomica, finalizzata a individuare terapie farmacologiche differenziate non soltanto nel dosaggio, ma in relazione al profilo genetico di ciascun paziente, così da potenziarne l'efficacia e provocare un minor numero di reazioni avverse. Per molte patologie rilevanti, quali sclerosi multipla, fibrosi cistica, leucemia, epatiti, malattie oncologiche, le risposte più efficaci sembrano poter provenire proprio dal biotech<sup>16</sup>. A partire dagli anni '90, si convenne di sancire l'indisponibilità del materiale genetico, con alcune Direttive e Regolamenti europei e Dichiarazioni dell'OMS, recepiti poi nelle legislazioni nazionali, e nella *Convenzione per la protezione dei diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano riguardo le applicazioni della biologia e della medicina* (cosiddetta *Convenzione di Oviedo* o *Convenzione sulla Biomedicina*) del 1997; quest'ultima stabilisce il divieto di ogni forma di commercializzazione o utilizzazione a fini di profitto del

<sup>16</sup> «Oggi la Ricerca farmaceutica è sempre più biotech e si concentra in aree terapeutiche a maggiore complessità, su prodotti innovativi indirizzati verso la medicina personalizzata, per rispondere ai bisogni di salute non ancora soddisfatti. È un nuovo ruolo sociale, quello della Ricerca, sempre più sentito dalle imprese e dalle Istituzioni nazionali ed internazionali». FARMINDUSTRIA, Rapporto sulle biotecnologie del settore farmaceutico in Italia, 2016 <https://www.farmindustria.it/app/uploads/2017/12/biotech29092016.pdf> (accesso il 06/02/21).



corpo umano e delle sue parti, compreso il patrimonio genetico (art. 21), e ha contribuito all'affermarsi del principio che su prodotti derivati da elementi biologici, quali i geni o le linee cellulari, ossia sostanze presenti in natura, anche se individuati e isolati attraverso un'attività di ricerca, non sia possibile far valere un diritto di proprietà<sup>17</sup>: questi vanno piuttosto qualificati come 'patrimonio dell'umanità' (*common concern of humankind*), le cui caratteristiche non sono il risultato di una 'invenzione'<sup>18</sup>. Analogamente, il sequenziamento del DNA non può garantire brevetti<sup>19</sup>. Pertanto, la Direttiva Europea sulle Biotecnologie<sup>20</sup> vieta non solo la brevettazione delle invenzioni biotecnologiche finalizzate alla clonazione umana, sulla quale vi è una moratoria internazionale, ma anche la modifica della linea germinale umana e l'uso di embrioni per scopi industriali o commerciali, in

<sup>17</sup> Con estrema chiarezza, Rodotà ha sostenuto che, con la disciplina dei brevetti su materiale genetico, «la logica della privatizzazione invade aree che dovrebbero rimanere comuni». S. RODOTÀ, *Invenzioni biotecnologiche: diritti e interessi in conflitto*, in *Il gene invadente*, a cura di C. Modonesi, S. Masini e I. Verga, Baldini Castoldi Dalai, Milano 2006, p. 236.

<sup>18</sup> L'Articolo 12 della Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani (1997) dell'Unesco sancisce che: «a) Ognuno deve aver accesso ai progressi della biologia, della genetica e della medicina, concernenti il genoma umano, nel rispetto della propria dignità e dei propri diritti. b) La libertà della ricerca, necessaria al progresso della conoscenza, deriva dalla libertà di pensiero. Le applicazioni della ricerca, soprattutto quelle in biologia, genetica e medicina, concernenti il genoma umano, devono tendere ad alleviare la sofferenza ed a migliorare la salute dell'individuo e di tutta l'umanità».

<sup>19</sup> In realtà «l'acceso dibattito di qualche anno fa circa l'opportunità o meno di brevettare le 'invenzioni biotecnologiche' è diminuito nei toni nell'ultimo periodo. [...] L'aspetto più controverso riguarda la possibilità che la Direttiva riconosca di brevettare un materiale biologico, quindi anche una sequenza di DNA, purché isolato dal suo ambiente naturale o prodotto tramite un procedimento tecnico, anche se preesistente allo stato naturale, a patto che ne venga descritta l'utilità. [...] La semplice scoperta di una sequenza parziale o completa di un gene non è brevettabile, in ottemperanza al criterio generale che una scoperta non può costituire oggetto di brevetto. Sono invece brevettabili geni/sequenze di DNA isolati dall'uomo o prodotti attraverso un procedimento tecnico con processi innovativi». FONDAZIONE SMITH KLINE E SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA, *Linee Guida per i protocolli clinici di Ricerca Genetica Raccomandazioni per la realizzazione e la valutazione dei protocolli di ricerca clinica in campo genetico*, ottobre 2006, pp. 85, 88.

<sup>20</sup> In Italia la Direttiva Europea sulla Protezione Giuridica delle invenzioni biotecnologiche è stata recepita con la Legge del 22/02/2006, n. 78.

modo da impedire che sia possibile brevettare sostanze ricavate da cellule staminali embrionali umane<sup>21</sup>. Insomma, via via programmi quadro e regolamenti dell'Unione Europea hanno cercato di indicare la direzione per garantire un bilanciamento tra libertà della ricerca e responsabilità sociali. Appare evidente che tali disposizioni sono il risultato di scelte di ordine morale e non giuridico, a dimostrazione che l'etica può e deve orientare non solo alcune scelte di politica generale, ma anche le strategie che governano il mercato, vigilando affinché, secondo un principio di giustizia, i benefici della ricerca e della sperimentazione siano disponibili per tutti. Un approccio utilitaristico, che legittimi il sacrificio del bene di pochi in favore del bene per un maggior numero, non può, a mio parere, trovare applicazione in ambito sanitario, così come la cosiddetta "comparazione interpersonale delle utilità" (la pretesa di misurare con lo stesso metro unità di benefici o svantaggi non solo individuali, ma interpersonali) non solo può generare conflitti di interesse fra individui, ma appare insostenibile quando in gioco vi sia la sopravvivenza di alcuni a discapito di altri. L'impiego di biotecnologie determina un sensibile incremento dei costi sanitari e dunque rilevanti problemi di scelta nel-

<sup>21</sup> «Sono esclusi dalla brevettabilità: • il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'essere umano e dell'ambiente; • i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale; • le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS); • una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; • le varietà vegetali e le razze animali, nonché i procedimenti essenzialmente biologici di produzione di animali o vegetali; • le nuove varietà vegetali rispetto alle quali l'invenzione consista esclusivamente nella modifica genetica di altra varietà vegetale, anche se detta modifica è il frutto di procedimento di ingegneria genetica». FONDAZIONE SMITH KLINE E SOCIETÀ ITALIANA DI GENETICA UMANA, *op. cit.*, p. 89.

l'allocazione delle risorse, con il conseguente potenziale rischio di acuire le differenze socioeconomiche<sup>22</sup>. In presenza di risorse fatalmente limitate, una 'giustizia bioetica' deve garantire che quei limiti non si sommino a preesistenti differenze sociali e nell'accesso alle cure e occorrerà una rinnovata riflessione sui criteri etici di assegnazione e selezione, ma anche un'attenzione alla giustizia sanitaria globale. I diritti individuali potrebbero risultare compressi o compromessi qualora si adottasse un approccio utilitaristico-economicistico orientato al "benessere per il maggior numero", poiché si paleserebbe il rischio di sacrificare il bene del singolo o delle minoranze a quello generale, qualora il 'risultato complessivo' apparisse positivo per la maggioranza.

Inoltre, come si sottolinea nella *Dichiarazione di Erice sui principi etici della ricerca farmacogenetica* (2001), i finanziatori delle ricerche non dovrebbero poter «considerare i dati raccolti con una ricerca di farmacogenetica come una proprietà esclusiva, [...] perché da una parte i diritti di brevetto e di sfruttamento economico dei risultati sembrano essere un punto fermo e imprescindibile, e dall'altra sembra altrettanto urgente e forte l'esigenza di garantire una giusta condivisione dei dati raccolti con coloro che sono implicati, in maniera più o meno diretta: lo sperimentatore, i pazienti coinvolti e l'intera società». Poiché tali sperimentazioni divengono sempre più complesse e richiedono investimenti più consistenti, l'industria farmaceutica spesso ha gli strumenti per incidere sui protocolli dei contratti di ricerca e talvolta i ricercatori sono indotti ad accettare condizioni imposte dal finanziatore, con pregiudizio per la libertà della ricerca stessa. Ancora una volta occorre sottolineare che i detentori dei brevetti eser-

<sup>22</sup> «Se – come si ipotizza – le prossime generazioni di farmaci saranno a base farmacogenetica e, quindi, le indicazioni per la somministrazione prevedranno un test per individuare i pazienti ai quali somministrarli, i sistemi sanitari potrebbero elaborare regole che, dovendo rispondere alla logica complessiva dell'economia sanitaria, potrebbero creare conflitti con gli interessi dei singoli. Ad esempio, un sistema sanitario potrebbe decidere di allocare un farmaco molto costoso solo ai pazienti qualificati come 'pienamente rispondenti' e di negarlo ai pazienti 'poco rispondenti': la decisione potrebbe essere facilmente fondata sui principi usuali della farmaco-economia che, per quanto tenti – ed è questo l'auspicio comune – di integrare considerazioni di equità nell'accesso alle cure mediche, è fortemente limitata da approcci macroeconomici aggregativi poco sensibili alla distribuzione individuale dei benefici». CNB, *Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica*, cit., p. 61.

citano un potere decisionale sulla salute collettiva<sup>23</sup>, che determina il rischio concreto di privilegiare i diritti delle imprese rispetto al diritto alla cura, anzi, alle migliori cure disponibili. Per giunta, poiché le multinazionali con sede nei paesi sviluppati detengono il maggior numero di brevetti mondiali su materiali geneticamente modificati, che consentono l'imposizione di *royalties*<sup>24</sup>, se, ad esempio, patologie 'orfane'<sup>25</sup> fossero concentrate nei paesi sottosviluppati in connessione con una variazione genotipica, probabilmente il potenziale di mercato di un farmaco che affronti tale variazione non sarà interessante in termini di profitto e le aziende farmaceutiche avranno pochi incentivi a sviluppare medicinali per queste popolazioni. In breve, se si intenda perseguire la giustizia distributiva e l'attenzione al bene comune, è necessario che i farmaci, inclusi quelli 'personalizzati', siano a disposizione di tutti, tanto più se si considera che molte sperimentazioni cliniche – tra il 10 e il 20 per cento, secondo le stime – sono condotte proprio nei paesi meno sviluppati, nei quali si eseguono minori controlli e sussistono minori garanzie per i soggetti coinvolti nelle sperimentazioni. Il Comitato Nazionale per la Bio-

<sup>23</sup> «La durata ventennale del brevetto su conoscenze e innovazioni in materia biotech condiziona gravemente l'accesso a informazioni cruciali per l'evoluzione degli studi in materia e la messa a punto di nuove cure, farmaci, terapie biogenetiche. [...] Anche quando concesso, l'accesso a unità funzionali brevettate è condizionato al pagamento di alte *royalties*, il cui ammontare, in regime monopolistico, è determinato unicamente dal detentore del brevetto, che diventa arbitro della fruibilità o meno di una risorsa genetica e biotecnologica spesso di cruciale importanza. Ancora una volta l'effetto è duplice: da una parte un evidente aumento dei costi e del prezzo (variabile) sul prodotto finale, dall'altro la conseguente diminuzione dei potenziali acquirenti e delle persone che potrebbero beneficiare dell'innovazione biotecnologica». A. FALCONE, *op. cit.*, p. 217-8.

<sup>24</sup> J. LEXCHIN et al., *Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review*, in «British Medical Journal», n. 326, 2003, pp. 1167-1170.

<sup>25</sup> A. SMART, P. MARTIN e M. PARKER, *Tailored Medicine: Whom Will It Fit? The Ethics of Patient and Disease Stratification*, in «Bioethics», n. 18, 2004, pp. 322-43. Secondo la definizione EMA/AIFA «i farmaci orfani sono medicinali utilizzati per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie rare. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti». Perciò in Italia tali sperimentazioni sono tutelate e incentivate, al fine di garantire anche i pazienti affetti da malattie rare, per le quali le industrie farmaceutiche non impiegherebbero le proprie risorse.

tica, nel parere del 2011 su *La sperimentazione farmacologica nei paesi in via di sviluppo*, indicava proprio la sperimentazione internazionale come problema bioetico, poiché «molte sperimentazioni vengono condotte nei Paesi più arretrati ai fini di ridurre i costi e abbreviare i tempi della ricerca, data la maggiore facilità nel reclutamento dei volontari, la minore burocrazia e la diversa regolazione per l'approvazione dei protocolli di ricerca»; ma «la sperimentazione nei Paesi in via di sviluppo deve essere primariamente orientata a rispondere ai reali bisogni di salute delle comunità o popolazioni nelle quali viene svolta», cosicché «è auspicabile che le ditte farmaceutiche possano consentire all'intera popolazione di disporre del farmaco sperimentato a prezzi accessibili»<sup>26</sup>. In breve, le regole commerciali non possono costituire l'unico criterio regolatore nel mercato dei farmaci e dei vaccini e gli organismi internazionali dovrebbero incoraggiare il trasferimento di tecnologia nei paesi in via di sviluppo e, dove i mercati fossero poco remunerativi, dovrebbero sovvenzionare la ricerca. I farmaci di particolare rilevanza, nella fattispecie quelli salvavita, dovrebbero essere a disposizione di tutti e considerati alla stregua di 'beni comuni', accessibili a prezzi ragionevoli e sostenuti dal sistema pubblico.

#### 4. Farmaci, vaccini e Sars-Cov-2

La pandemia da Sars-Cov-2 ha posto all'attenzione dei bioeticisti numerosi temi di riflessione, relativi sia alla ricerca biomedica, che alla pratica clinica: dalla distribuzione di dispositivi salvavita talvolta insufficienti all'interno delle terapie intensive, all'autorizzazione e somministrazione di terapie innovative molto costose (i cosiddetti anticorpi monoclonali), alla distribuzione globale ed equa dei vaccini, alla liceità della speculazione di mercato su questi ultimi, distribuiti a prezzi differenziati a fronte di contratti non sempre pubblici e non del tutto trasparenti, benché coinvolgano il destino di intere popolazioni e l'impiego delle loro risorse economiche. In specie nelle prime fasi della diffusione del virus, sollecitati dall'emergenza e dal propo-

<sup>26</sup> CNB, *La sperimentazione farmacologica nei paesi in via di sviluppo*, 2011. Si veda anche il documento del 1992 *La sperimentazione dei farmaci*.

sito di mettere in opera tentativi di salvare il maggior numero possibile di vite, alcuni operatori sanitari che si trovavano, per così dire, in prima linea, hanno tentato numerosi trattamenti sperimentali, impiegando farmaci esistenti<sup>27</sup>. L'AIFA ha comunque precisato che, mentre «la molteplicità e la diversità delle classi di farmaci proposte appariva, all'inizio dell'epidemia, un approccio potenzialmente utile», tuttavia «alla prova dei fatti si è dovuto constatare che, nella maggior parte dei casi, tali studi non sono riusciti ad arruolare il numero di pazienti inizialmente previsto», pertanto è apparso «necessario selezionare in maniera molto più stringente le sperimentazioni cliniche da autorizzare al fine di ottimizzare gli sforzi su pochi studi rilevanti e, soprattutto, di evitare di arruolare pazienti in studi non necessari e/o con scarse possibilità di essere conclusi»<sup>28</sup>. Vi è stata, probabilmente, in qualche caso, una sospensione delle cautele che non sempre ha prodotto risultati apprezzabili, ma tale condotta va considerata senza dubbio il risultato del proposito di affrontare con i mezzi a disposizione e applicando le conoscenze disponibili una patologia ignota, procedendo per tentativi ed errori e per analogie. Si è trattato per lo più di iniziative classificabili come uso di farmaci off-label<sup>29</sup> o

<sup>27</sup> «Il contesto pandemico e la conseguente emergenza sanitaria possono costituire una sfida al rispetto dei consolidati requisiti della sperimentazione biomedica ai fini terapeutici, condivisi dalla comunità internazionale, a causa della urgenza di ottenere risultati». CNB, *La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia covid-19: aspetti etici*, ottobre 2020, p. 2.

<sup>28</sup> AIFA, *Linee di indirizzo della CTS sulla sottomissione di sperimentazioni cliniche per COVID-19*, comunicato del 09 dicembre 2020.

<sup>29</sup> Per uso off-label si intende l'uso per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato, così come in alcuni casi è consentito l'accesso gratuito a una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione. «Nell'ambito dell'emergenza Covid-19, data la rapida diffusione del SARS-CoV-2, la gravità del quadro clinico in alcuni malati, la mancanza di cure risolutive e l'urgenza di trattamenti per la tutela della salute individuale e sociale, è forte la spinta verso l'uso off-label di farmaci, per condizioni cliniche che differiscono da quelle per le quali ne è stata autorizzata la commercializzazione (come secondo la Legge 648/1996), oppure verso l'uso 'compassionevole' di farmaci, ancora in fase di sperimentazione, che vengono impiegati, sulla base di un protocollo clinico definito o su base nominale per un singolo paziente, al di fuori degli studi clinici già in corso, per pazienti per i quali si reputa vi possa essere un beneficio clinico ma che non hanno avuto la possibilità o non avevano i requisiti per essere inclusi in quegli studi

come cure compassionevoli<sup>30</sup>, che del pari necessitano di approvazione, ma consentono più ampi margini di libertà operativa in situazioni emergenziali e soprattutto in assenza di opzioni. In realtà, anche quando non esiste un'alternativa terapeutica valida consolidata, e quindi per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati ma non in Italia, oppure per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica o, ancora, per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, è necessario produrre degli studi che siano pervenuti almeno alla fase II della sperimentazione, che dimostrino, cioè, un rapporto rischio/efficacia accettabile. Perciò il Comitato Nazionale per la Bioetica ha chiesto che «anche nel contesto dell'emergenza pandemica, siano rispettati i criteri etici generali della sperimentazione clinica, definiti anche sul piano della regolamentazione giuridica: la giustificazione scientifica della validità delle sperimentazioni, il bilanciamento dei rischi/benefici e la protezione della salute, della sicurezza e del benessere del paziente, il consenso informato ai trattamenti e all'uso dei campioni biologici, la tutela della privacy e la protezione dei dati, la revisione scientifica-etica di comitati etici indipendenti, la verifica dell'assenza di conflitto di interessi da parte di tutto il personale coinvolto negli studi»<sup>31</sup>.

È a tutti noto che la ricerca sul/sui vaccini per la patologia da Sars-Cov-2 ha visto contrarsi significativamente i tempi di norma necessari alla validazione (ciò è avvenuto soprattutto realizzando in parallelo piuttosto che in sequenza le diverse fasi) e al momento i risultati sembrano confortanti. Anche in tale circostanza le questioni etiche non sono di scarsa rilevanza, ad esempio, la pretesa di deresponsabilizzazione da parte delle industrie produttrici di vaccini circa gli eventuali effetti avversi successivi alla loro somministrazione. L'ur-

(in Italia è regolamentato dal D.M. 07.09.2017)». CNB, *La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia covid-19*, cit., p. 5

<sup>30</sup> L'uso compassionevole, disciplinato dal D.M. 7 settembre 2017, consiste nell'utilizzo di un medicinale al di fuori della sperimentazione clinica in pazienti che si trovino in pericolo di vita, quando non vi siano alternative o, come nel caso in esame, quando non vi siano i tempi sufficienti per una sperimentazione.

<sup>31</sup> CNB, *La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia covid-19*, cit, p. 4.

genza e le pressanti richieste inducono all'autotutela, tuttavia deve pur essere responsabilità del produttore la farmacovigilanza dopo la commercializzazione: «l'emergenza non deve portare a ridurre i tempi o addirittura ad omettere le fasi della sperimentazione, definite dalla comunità scientifica internazionale requisiti indispensabili sul piano scientifico, bioetico e biogiuridico, per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia di un farmaco. [...] Eventualmente la possibilità di ridurre i tempi della sperimentazione va attuata consentendo che il vaccino viaggi su di una corsia preferenziale, semplificando le procedure amministrative per la revisione delle ricerche, eliminando le inefficienze amministrative e burocratiche»<sup>32</sup>. Ma, soprattutto, la questione della liceità etica dei brevetti e del loro sfruttamento secondo leggi di mercato è emersa in tutta la sua criticità<sup>33</sup>: le imprese che per prime hanno conseguito il traguardo detengono un potere contrattuale immenso, per taluni aspetti superiore a quello degli Stati sovrani, possono dettare le proprie condizioni nella stipula dei contratti di fornitura, imporre clausole le quali, del tutto ammissibili in un contratto tra privati, lasciano tuttavia perplessi quando siano in gioco la salute collettiva e le risorse comuni; inoltre, il costo finale dei vaccini potrebbe rivelarsi proibitivo per alcuni Paesi, o almeno tale da ritardare la possibilità di accesso per quanti dispongono di minori risorse da offrire sul mercato libero<sup>34</sup>. Non sono state prese in esame possibili solu-

<sup>32</sup> CNB, *I vaccini e covid-19. Aspetti etici per la ricerca, il costo e la distribuzione*, novembre 2020.

<sup>33</sup> Il Comitato Nazionale per la Bioetica raccomanda «che il vaccino venga considerato un "bene comune"», cosicché la produzione e la distribuzione «non siano regolate unicamente dalle leggi di mercato». Ivi, p.9.

<sup>34</sup> Il Decreto 2 agosto 2019 del Ministero della Salute, concernente *Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale*, ha in una certa misura riequilibrato le relazioni contrattuali, imponendo, ad esempio, alle industrie farmaceutiche di dimostrare che un nuovo farmaco che venga sottoposto all'approvazione di AIFA presenti realmente un valore aggiunto rispetto a farmaci esistenti (l'azienda deve presentare «la documentazione scientifica dalla quale si evinca l'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato. Detto confronto tiene in considerazione le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale, fornendo elementi valutativi e conoscitivi che indichino i principali trattamenti con i quali il medicinale può essere confrontato». Art. 2.2.a), impendendo che sia tenuto nascosto il prezzo



zioni estreme, come la cosiddetta “licenza obbligatoria”, ossia la sospensione del brevetto e il decadimento dei diritti ad esso connessi<sup>35</sup>, così da consentire ad altre industrie di produrre la quantità di vaccini necessaria, analogamente a quanto avvenne in Sudafrica nel caso citato in precedenza, sebbene la situazione di emergenza pandemica giustificerebbe, con ogni probabilità, simili iniziative. Tuttavia i risultati conseguiti costituiscono l’esito finale di un percorso virtuoso che dimostra come le logiche di profitto possano essere temperate attraverso sinergie estese tra politica, decisori, imprese, associazioni, cosicché si plaude alla scelta compiuta da parte di alcune aziende farmaceutiche, che per prime hanno terminato lo sviluppo del vaccino, di distribuirlo in forma no profit, ossia al solo costo di produzione, abbastanza contenuto. Particolarmente degni di nota e di successiva riflessione e, auspicabilmente, di implementazione diffusa e condivisione futura, sono però alcuni fattori cruciali: la rapidità dei risultati è infatti scaturita, oltre che dall’utilizzo di tecnologie avanzate e innovative, grazie a) al libero accesso ai dati, un tema sul quale la ricerca di base da tempo insiste e che è senz’altro decisivo per il progresso globale nella tutela della salute, b) ai consistenti finanziamenti preventivi alla ricerca anche privata da parte degli Stati più ricchi, che hanno tutelato le imprese dalle perdite eventualmente determinabili da un fallimento: si tratta di principi-guida assai significativi nell’ottica di una successiva programmazione sovranazionale della sicurezza sanitaria collettiva.

L’OMS si è costituita sulla base del principio che la salute sia un diritto. Con le parole di Rodotà, il diritto alla salute è preconditione affinché si possano esercitare le libertà democratiche, una «cittadinanza inclusiva e non regressioni verso una cittadinanza censitaria che affida l’effettività dei diritti alla disponibilità di risorse economiche»<sup>36</sup>. Ora, alla luce della pandemia e dei rivolgimenti che essa ha causato, si può realmente affiancare ai concetti di giustizia e di salute l’aggettivo ‘internazionale’ e quindi declinarli nell’ottica dei diritti umani co-

al quale il farmaco è venduto in altri Paesi e richiedendo trasparenza sui brevetti e sulle sovvenzioni pubbliche ricevute.

<sup>35</sup> Si veda il trattato di cooperazione internazionale multilaterale in materia di brevetti (*Patent Cooperation Treaty*, Washington 1970, 1984, 2001).

<sup>36</sup> S. RODOTÀ, *Il diritto di avere diritti*, Laterza, Roma-Bari 2012, p. 94.

siddetti universali, eludendo il rischio che siano i paesi più forti economicamente, o che investono di più, a scegliere le priorità anche per gli altri i quali, ricevendo più di quanto non contribuiscano, si trovano in posizione di debolezza<sup>37</sup>? Questo è uno dei quesiti sui quali la pandemia ci invita a riflettere. Nella distribuzione dei vaccini per il Covid 19 ancora una volta la forza economica dei Paesi sviluppati prevale nell'approvvigionamento delle dosi necessarie e i Paesi poveri, almeno nella prima fase, sembrano essenzialmente esclusi<sup>38</sup>. A tal proposito, l'OMS promuove, insieme alla *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), la strategia *Covax*, una collaborazione globale per l'accesso equo ai test, ai trattamenti e ai vaccini contro il COVID-19 con lo slogan «nessuno è al sicuro, a meno che non siano tutti al sicuro». Per conseguire tale obiettivo occorre che si definiscano con maggior chiarezza gli obblighi delle aziende farmaceutiche non solo verso gli *shareholder*, ma verso gli *stakeholder*, ossia non solo nei confronti degli azionisti e finanziatori, ma delle comunità locali e globali, ossia che si indichino, ad esempio, i criteri per determinare un prezzo per i farmaci che possa essere classificato come 'equo', considerando costi di produzione e costi che compensino il minor profitto derivante dalla vendita in paesi poveri. Tra l'altro, si stima che l'epidemia determini la perdita di 375 miliardi di dollari per l'economia globale ogni mese, perciò tale strategia è utile non solo alla protezione della salute pubblica, ma a contenere l'impatto

<sup>37</sup> M.A. LA TORRE, *La cittadinanza sanitaria: dal Welfare State alla Welfare Community*, in *Uomo, natura, animali. Per una bioetica della complessità*, a cura di L. Battaglia, Altravista, Lungavilla (PV) 2016, pp. 253-260.

<sup>38</sup> «All'inizio di dicembre 2020 la People's Vaccine Alliance, che include tra gli altri la ONG Oxfam, ha stimato che il 90% della popolazione dei paesi a basso reddito non avrà accesso al vaccino nel 2021, mentre i paesi ricchi, che costituiscono il 14% della popolazione mondiale, hanno già opzionato il 53% della produzione dei vaccini più promettenti. Tra questi spicca il Canada che ha prenotato un numero di dosi con cui potrebbe vaccinare cinque volte la sua popolazione». C. SABELLI, *Vaccinare tutti non è solo questione di filantropia*, in «Scienza in rete», 28/01/2021 [https://www.scienzainrete.it/articolo/vaccinare-tutti-non-solo-questione-di-filantropia/chiera-sabelli/2021-01-28?utm\\_source=phplist1537&utm\\_medium=email&utm\\_content=HTML&utm\\_campaign=Vaccinare+tutti+non+%C3%A8+solo+questione+di+filantropia#ancora28?utm\\_source=phplist1537&utm\\_medium=email&utm\\_content=HTML&utm\\_campaign=Vaccinare+tutti+non+%C3%A8+solo+questione+di+filantropia#ancora](https://www.scienzainrete.it/articolo/vaccinare-tutti-non-solo-questione-di-filantropia/chiera-sabelli/2021-01-28?utm_source=phplist1537&utm_medium=email&utm_content=HTML&utm_campaign=Vaccinare+tutti+non+%C3%A8+solo+questione+di+filantropia#ancora28?utm_source=phplist1537&utm_medium=email&utm_content=HTML&utm_campaign=Vaccinare+tutti+non+%C3%A8+solo+questione+di+filantropia#ancora) (accesso il 06/02/21)

economico della pandemia, che coinvolge tutte le imprese<sup>39</sup>. Dunque, anche il mondo finanziario e produttivo ha interesse a un'azione globale. Se ormai a tutte le imprese è assegnato il dovere di agire come 'cittadini', ossia di assumere responsabilità e doveri verso la società, di sostenere il bene pubblico e promuovere il capitale sociale, di collaborare per elevare gli standard di salute, sicurezza e benessere<sup>40</sup>, tanto più la farmacoeconomia dovrebbe essere volta a garantire l'equità nell'accesso alle cure mediche. La pandemia da Sars-Cov-2, evidenziando il crescente potere delle industrie del farmaco, capaci di interagire con gli Stati in posizione di forza, di dettare condizioni e regole, di ottenere privilegi ed eccezioni alle norme consolidate, di contrattare deresponsabilizzazioni e privilegi, ripropone dunque, fornendo una nuova sollecitazione, una riflessione sull'eticità delle condotte economiche, invita a rivedere talune logiche gestionali ed equilibri commerciali e a riproporre alcuni interrogativi. Essa pone delle sfide assai ampie, un rinnovato interrogativo su benefici e criticità della globalizzazione, sulle connotazioni che deve assumere un capitalismo maturo, sulla necessità di un approccio sovranazionale ai problemi più urgenti del nostro tempo; tutto ciò evidenzia che la sfida è, in modo sostanziale, all'intreccio di questioni di ordine economico e di ordine morale.

<sup>39</sup> L'incidenza della pandemia sull'economia coinvolge molti aspetti del sistema economico. Ad esempio, «con l'epidemia che continua a imperversare nei paesi in via di sviluppo sia la domanda che l'offerta di merci intermedie (prodotti non finiti) inciderebbe sulla produzione dei paesi ricchi che vedrebbero da una parte diminuire il volume delle loro esportazioni e dall'altra rallentare il loro ritmo di produzione a causa della difficoltà di reperire sul mercato internazionale le componenti che sono indispensabili alla realizzazione del prodotto finito». C. SABELLI, *op. cit.*

<sup>40</sup> Si vedano ad esempio i *Principi per un business responsabile* della Caux Round Table for Moral Capitalism, una rete internazionale di leader aziendali che lavorano con leader politici per progettare strategie, strumenti di gestione e pratiche per rafforzare insieme l'impresa privata e la governance pubblica e infine per contribuire al miglioramento della comunità globale, sostenendo il 'capitalismo morale'. Si veda anche S.B. YOUNG, *The Road to Moral Capitalism*, Waterside Press, Sherfield on Loddon 2014; K.M. LEISINGER, *The Art of Leading: The Significance of Personality and Character in the Choice of Leadership Personalities in the Economy*, The Caux Round Table for Moral Capitalism 2020.



GIANLUCA ATTADEMO - ALESSIA MACCARO\*

PER UN'ETICA DELLA RICERCA DURANTE  
L'EMERGENZA PANDEMICA

1. *Introduzione*

L'irruzione della pandemia causata dalla diffusione del Coronavirus ha sollecitato dei cambiamenti nel campo della ricerca scientifica, in qualche modo mettendo in discussione tempi e procedure standardizzate. Difatti, come sottolinea il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), che in questi mesi è tornato più volte sulle questioni bioetiche emerse in relazione alla pandemia di Covid-19<sup>1</sup>, «il contesto pandemico e la conseguente emergenza sanitaria possono costituire una sfida al rispetto dei consolidati requisiti della sperimentazione biomedica ai fini terapeutici, condivisi dalla comunità internazionale, a causa della urgenza di ottenere risultati»<sup>2</sup>. Cionondimeno, tale innovato scenario non coinvolge solo la ricerca scientifica che è chiamata a nuove sfide, bensì, inequivocabilmente, solleva quesiti di natura etica e bioetica.

\* Gianluca Attademo è ricercatore di Filosofia Morale del Dipartimento di Scienze Sociali dell'Università Federico II di Napoli; Alessia Maccaro PhD in Scienze Filosofiche, curriculum di Bioetica e WIRL COFUND (Marie Skłodowska Curie) Research Fellow dell'Università di Warwick (UK).

Il saggio è frutto di una riflessione sviluppata in dialogo tra i due autori. Ad Alessia Maccaro si deve la stesura dei paragrafi 2 e 4 a Gianluca Attademo la stesura dei paragrafi 1, 3 e 5.

<sup>1</sup> COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA (d'ora in poi CNB), *Covid-19: la decisione clinica in condizioni di carenza di risorse e il criterio del "triage in emergenza pandemica"*, 8 aprile 2020; Id., *Covid-19: salute pubblica, libertà individuale, solidarietà sociale*, 28 maggio 2020; Id., *La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia Covid-19: aspetti etici*, 22 ottobre 2020; *Covid-19 e bambini: dalla nascita all'età scolare*, 23 ottobre 2020; CNB, *I vaccini e Covid-19: aspetti etici per la ricerca, il costo e la distribuzione*, 27 novembre 2020. I pareri sono consultabili al seguente link: <http://bioetica.governo.it/it/documenti/pareri-e-risposte/> (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>2</sup> CNB, *La sperimentazione biomedica per la ricerca di nuovi trattamenti terapeutici nell'ambito della pandemia Covid-19: aspetti etici*, cit., p. 2.

La sistematica attività dei Comitati di bioetica e di gruppi di ricerca nazionali ed internazionali nella formulazione di orientamenti e pareri e nella sollecitazione della discussione pubblica, conferisce un volto operativo ad un sapere che, con le parole della filosofa Emilia D'Antuono, «deve mantenere salda la dimensione di istanza critica e di interrogazione, di sforzo di elaborazione di categorie interpretative del nuovo e di valori, valori passati già consolidati al vaglio della critica e valori nuovi, che scaturiscono, non senza fatica, dalla capacità di valorizzazione che è radice della morale»<sup>3</sup>. In questa direzione la bioetica può catalizzare la partecipazione dei cittadini attorno ad una riflessione teorica e politica sui principi di solidarietà, equità e giustizia e, nello specifico della ricerca biomedica, portare l'attenzione sul «grande tema dell'accesso per tutti ai beni prodotti dalla scienza»<sup>4</sup>.

## 2. Standard etici per la ricerca durante un'emergenza sanitaria

Sette sono gli standard etici che gli estensori del documento *Ethical standards for research during public health emergencies; Distilling existing guidance to support Covid-19 R&D*, membri del gruppo di lavoro su Etica e Covid-19 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS o, in inglese, WHO), hanno individuato come riferimento imprescindibile per la ricerca in momenti come quello attuale: Validità scientifica, Valore sociale, Partenariato collaborativo, Ragionevole rapporto rischio-beneficio, Partecipazione equa e volontaria, Revisione indipendente, Ugual rispetto morale per i partecipanti e le comunità colpite.

Accanto a quelli enunciati, altri principi si fanno avanti, ad esempio allorché gli autori del documento si domandano «come dovrebbero essere condivisi i benefici della ricerca in caso di emergenza?»<sup>5</sup> la risposta verte sull'imprescindibilità del rimando al principio dell'equità secondo il quale devono essere compiuti tutti gli sforzi per ga-

<sup>3</sup> E. D'ANTUONO, *Libertà, Dignità, Ragione Bioetica. Spigolature per introdurre*, in Id. (a cura di), *Libertà, Dignità, Ragione Bioetica*, Milano, Mimesis 2018, pp. 15-24, *ivi*, p. 20.

<sup>4</sup> *Ibidem*.

<sup>5</sup> WHO, *Ethical standards for research during public health emergencies; Distilling existing guidance to support Covid-19 R&D*, WHO/RFH/20.1 p. 4. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331507> (ultimo accesso febbraio 2021).

rantire un accesso equo per tutti ai benefici derivati dalle ricerche condotte durante l'emergenza. Manifesto è inoltre il rinvio al principio di giustizia, secondo il quale la sperimentazione, nonostante rappresenti un aspetto chiave della risposta alla emergenza sanitaria, non deve distogliere risorse (umane e materiali) e evitare sprechi e duplicazioni<sup>6</sup>.

Colpisce molto il fatto che il documento decida di mettere a fuoco solo alcuni principi etici, tuttavia immediatamente dopo si chiarisce che: «In tutti i casi, comprese le emergenze, il nostro obbligo è di sostenere a livello internazionale gli standard etici condivisi. Tuttavia, questi standard etici universali possono essere adattati a particolari circostanze e contesti»<sup>7</sup>.

Già nel 2016 l'OMS aveva analizzato questi temi nell'ampio documento dal titolo "*Guidance for managing Ethical Issues in Infectious disease Outbreaks*" in cui la discussione muove dal medesimo principio: «Durante un'epidemia di malattia infettiva vi è l'obbligo morale di apprendere il più possibile il più rapidamente possibile, al fine di informare la risposta della salute pubblica in corso e per consentire un'adeguata valutazione scientifica dei nuovi interventi in fase di sperimentazione. Un tale approccio migliorerà anche la preparazione per futuri focolai simili. L'adempimento di questo obbligo richiede una ricerca scientifica attentamente progettata ed eticamente condotta»<sup>8</sup>.

Invero l'importanza di condurre una ricerca scientifica secondo principi etici, matura nel delicato contesto del Processo di Norim-

<sup>6</sup> Ivi, p. 2.

<sup>7</sup> La traduzione è nostra, il testo recita: «In all cases, including emergencies, our obligation is to uphold internationally accepted ethical standards. However, these universal ethical standards may be adapted to particular circumstances and contexts». Ivi, p. 1.

<sup>8</sup> WHO, *Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Diseases Outbreaks*, 2016, p. 30. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580> (ultimo accesso febbraio 2021). La versione originale, da noi tradotta in italiano, è «during an infectious disease outbreak there is a moral obligation to learn as much as possible as quickly as possible, in order to inform the ongoing public health response, and to allow for proper scientific evaluation of new interventions being tested. Such an approach will also improve preparedness for similar future outbreaks. Carrying out this obligation requires carefully designed and ethically conducted scientific research».

berga ove, memore delle atrocità perpetrate in nome di scienza e pseudoscienza, la ricerca si dota di strumenti di tutela dei soggetti in sperimentazione, che resteranno un baluardo contro le barbarie di cui non la scienza, ma coloro che ne fanno uso possono rendersi responsabili<sup>9</sup>. I principi dell'etica della ricerca, infatti, rappresentano una forma di protezione da distorsioni e misinterpretazioni volte a smiurirne o ridurne la capacità di erigere tutele.

Nel documento del 2016 si sottolinea, infatti, che i principi tradizionali di etica della ricerca (beneficenza, rispetto della persona, giustizia etc.) devono essere garantiti e che «tutti gli attori della ricerca, inclusi ricercatori, istituti di ricerca, comitati etici, regolatori nazionali, organizzazioni internazionali e sponsor commerciali, hanno l'obbligo di garantire che questi principi siano rispettati in situazioni di epidemia»<sup>10</sup>.

Poi, come nel documento più recente, si sottolinea l'importanza di istituire una collaborazione con i ricercatori, il che del resto corrobora l'importanza summenzionata di promuovere il valore dell'equità internazionale della scienza e dell'accesso ai suoi risultati. Difatti non tutti i paesi, soprattutto per la mancanza di competenze ed *expertise* sono nelle condizioni di poter realizzare ricerche locali che del resto siano in grado anche di tener conto della dimensione etica ed è per tale ragione che il documento invita alla collaborazione internazionale a al coinvolgimento di organizzazioni internazionali e non governamentali nella ricerca.

A ben vedere, già nel documento del 2016 l'OMS proponeva uno snellimento dei protocolli di ricerca in caso di emergenza, attraverso lo sviluppo di meccanismi per garantire una revisione etica veloce, che non minasse la protezione etica e la messa a punto di rigorose metodologie di study design a tutela della vita e della salute dei pazienti.

Come detto, questi principi etici sono ripresi dal documento OMS

<sup>9</sup> Cfr., G. ATTADEMO, *La sperimentazione biomedica tra autonomia e solidarietà* in E. D'ANTUONO (a cura di), *Etica Bioetica Cittadinanza. Per Stefano Rodotà co-struttore di umanità*, Lithos, Roma 2019, pp. 109-128.

<sup>10</sup> WHO, *Guidance...*, cit., p. 31. Riportiamo di seguito la versione inglese: «All actors in research, including researchers, research institutions, research ethics committees, national regulators, international organizations, and commercial sponsors, have an obligation to ensure that these principles are upheld in outbreak situations».



del 2020 ed invero non risultano estranei anche al summenzionato documento italiano del CNB, il quale individua tredici aspetti di rilevanza etica e sociale sui quali ritiene di dover richiamare l'attenzione. In uno dei primi aspetti il documento rimanda ai principi etici tradizionali della ricerca biomedica, sottolineando che «anche nel contesto dell'emergenza pandemica, siano rispettati i criteri etici generali della sperimentazione clinica, definiti anche sul piano della regolamentazione giuridica: la giustificazione scientifica della validità delle sperimentazioni, il bilanciamento dei rischi/benefici e la protezione della salute, della sicurezza e del benessere del paziente, il consenso informato ai trattamenti e all'uso dei campioni biologici, la tutela della privacy e la protezione dei dati, la revisione scientifica-etica di comitati etici indipendenti, la verifica dell'assenza di conflitto di interessi da parte di tutto il personale coinvolto negli studi»<sup>11</sup>.

Proseguendo nella lettura del documento, emerge la disamina di un elemento cruciale: la possibilità che i tempi dell'emergenza pandemica stravolgano i tempi (e conseguentemente la qualità) della ricerca.

Con la chiarezza analitica che contraddistingue i suoi pareri, il CNB individua in prima istanza i rischi connessi all'utilizzo *off-label* di farmaci: utilizzo dovuto ad una "spinta" data dal sovrapporsi e sommarsi per alcuni malati della «gravità del quadro clinico, la mancanza di cure risolutive e l'urgenza di trattamenti per la tutela della salute individuale e sociale»<sup>12</sup>. Situazioni di emergenza che determinano altresì la pressione verso l'uso "compassionevole" di farmaci ancora in sperimentazione ed impiegati, in questo caso, al di fuori degli studi in corso.

Rispetto alle situazioni descritte il documento sottolinea con forza la necessità, al fine di garantire la reale tutela di tutti i soggetti (pazienti presenti e possibili futuri beneficiari), di non stravolgere il rigore metodologico ed i tempi della ricerca: «Il Comitato ritiene in particolare che l'accesso alle terapie non ancora validate mediante l'uso compassionevole non debba costituire una sperimentazione nascosta o fittizia, che intende ottenere risultati abbreviando impropriamente i tempi delle consuete procedure della sperimentazione per testare la

<sup>11</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 2.

<sup>12</sup> Ivi, p. 5.

sicurezza e la efficacia delle cure. Al riguardo, pur considerando la drammaticità dell'epidemia Covid-19, che in parte giustifica un ricorso più ampio all'uso compassionevole di farmaci, il Comitato reputa che ogni sforzo vada fatto per procedere secondo i disegni sperimentali ordinari»<sup>13</sup>.

Agli autori del presente contributo preme associarsi allo spirito di questa indicazione del Comitato Nazionale e dunque ricordare che sperimentazioni nascoste, fittizie o velocizzate "impropriamente", prive, cioè, dei preliminari requisiti di scientificità non sono giustificate dal punto di vista di nessuno dei principi della bioetica, né quello di beneficenza né quello di solidarietà né tantomeno quello di giustizia.

Il riferimento esplicito al principio di giustizia compare infatti nella sesta delle raccomandazioni del Comitato Nazionale dove viene sottolineato che, «non essendo al momento disponibile alcun trattamento sicuro ed efficace»<sup>14</sup>, si devono includere nelle sperimentazioni finalizzate a trattamenti terapeutici per Covid-19 tutti i soggetti. Riecheggiano qui le considerazioni affermate dall'OMS nel documento del 2020 che aveva con intenti analoghi selezionato alcuni principi etici per orientare la ricerca durante l'emergenza<sup>15</sup>; in particolare il documento OMS sottolineava che qualunque gruppo umano (ed in particolare i soggetti vulnerabili) potessero essere esclusi dalla partecipazione solo in presenza di «prove scientifiche solide e attuali, come un rapporto rischio-beneficio sfavorevole»<sup>16</sup>.

Il CNB sottolinea con forza il ruolo di presidio svolto dalle istituzioni, sia quelle nate nel corso della risposta alla pandemia che quelle già esistenti, «con particolare riferimento all'esperienza italiana che vede coinvolti l'AIFA, in particolare con la Commissione Tecnico-Scientifica, e il Comitato Etico Unico Nazionale per le sperimentazioni su Covid-19»<sup>17</sup>.

Nell'ampia serie di carte internazionali ed atti di *soft law* che si sono espressi sul tema si rimanda alla prima delle linee guida del

<sup>13</sup> Ivi, p. 6.

<sup>14</sup> Ibidem.

<sup>15</sup> Cfr. WHO, *Ethical Standards...*, cit.

<sup>16</sup> Ivi, p. 3. Il testo originale recita: «robust and current scientific evidence, such as an unfavourable benefit-risk ratio».

<sup>17</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 10.

Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) che sancisce la connessione imprescindibile tra tutela dei diritti individuali, istanze sociali e valore scientifico della ricerca<sup>18</sup>.

Il tema dei tempi e della qualità della ricerca come risposta all'emergenza pandemica merita un ampio approfondimento e l'implementazione di specifiche *policies*; in questo senso è meritoria la scelta del Comitato Etico della Fondazione Umberto Veronesi di licenziare un parere che si intitola programmaticamente "*Il tempo della ricerca. Comprendere la scienza per superare l'emergenza COVID-19*"<sup>19</sup>. Il documento vuole favorire una discussione pubblica al fine di «evitare distorsioni in merito alla natura dell'impresa scientifica»<sup>20</sup> e si articola in quattro dichiarazioni che ruotano intorno al carattere provvisorio ed intersoggettivo della conoscenza prodotta dalla scienza, al tema della libera circolazione dei dati scientifici, alla imprescindibile dimensione etica della comunicazione della scienza ed infine ai rapporti tra la comunità dei ricercatori, la comunità dei decisori politici e la società.

Come si evince da questo iniziale confronto tra documenti la comunità bioetica nazionale ed internazionale manifesta l'urgenza di tenere fermi i tradizionali principi etici della ricerca anche e soprattutto durante una situazione emergenziale quale quella epidemica e, ancor più, pandemica. Una riflessione specifica meritano le considerazioni relative al consenso informato, in cui si chiama in causa direttamente non solo l'etica della ricerca e la responsabilità degli operatori, ma, in specie, la morale dei singoli che emerge nel rapporto, autodeterminantesi, con la scienza e i suoi risultati.

<sup>18</sup> CIOMS, *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO), fourth edition, Geneva 2016: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf> (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>19</sup> COMITATO ETICO FONDAZIONE UMBERTO VERONESI, *Il tempo della ricerca. Comprendere la scienza per superare l'emergenza Covid-19*, 2021: <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/tools-della-salute/download/comitato-etico-i-pareri> (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>20</sup> Ivi, p. 4.

### 3. *Il consenso informato: pietra angolare della eticità di una sperimentazione*

La prossimità categoriale tra i documenti dell'OMS e del CNB risulta infatti ancora più evidente nella discussione circa il consenso informato.

Il documento dell'OMS del 2020 è esemplare nella sua concisione: «Il consenso informato è un requisito etico fondamentale per la ricerca. I potenziali partecipanti alla ricerca devono essere in grado di soppesare rischi e benefici della partecipazione»<sup>21</sup>. È questa immagine di paziente considerato come soggetto morale autonomo, capace e intitolato di valutare rischi e benefici, che la bioetica e il biodiritto hanno disegnato e continuano a disegnare; con le parole del costituzionalista Carlo Casonato: «il diritto della persona di decidere se partecipare o meno ad una ricerca dipende non solo e non tanto dall'esigenza di rispettare la propria integrità fisica come si sostiene per il consenso ai trattamenti sanitari. Esso si basa su una scelta morale che si riferisce alla condivisione degli obiettivi, dei presupposti, dei metodi, perfino degli sponsor dello studio»<sup>22</sup>. Come sottolinea il filosofo morale Piergiorgio Donatelli questa competenza morale si spiega nelle storie individuali in «incontri diversi – medicalmente, socialmente, economicamente configurati – con la malattia»<sup>23</sup>, per questo la riflessione bioetica ha l'impegnativo compito di tematizzare in che modo una vita *in prima persona* continuamente si appropria (e viene espropriata) del quotidiano e dell'ordinario.

<sup>21</sup> WHO, *Ethical Standards...*, cit., p. 3. Il testo originale recita: «Individual informed consent is a fundamental ethical requirement for research. Prospective research participants must be able to weigh the risks and benefits of participation». Sull'importanza del Consenso Informato nella ricerca scientifica si veda anche il documento della COMMISSIONE PER L'ETICA DELLA RICERCA E LA BIOETICA DEL CNR, *Il consenso informato nella ricerca scientifica: ethical toolkit*: [https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc\\_istituzionali/ethics/cnr-ethics-consenso-informato-nella-ricerca-scientifica.pdf?v=01](https://www.cnr.it/sites/default/files/public/media/doc_istituzionali/ethics/cnr-ethics-consenso-informato-nella-ricerca-scientifica.pdf?v=01) (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>22</sup> C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per una analisi comparata*, in C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Comitato Etico Università Federico II, Napoli 2015, pp. 39-40.

<sup>23</sup> P. DONATELLI, *La bioetica, la vita in prima persona e l'ordinario*, in E. D'An tuono (a cura di), *Libertà, Dignità, Ragione Bioetica*, cit., pp. 243-254, ivi, p. 249.

A tutela del requisito fondamentale del consenso informato nella situazione di emergenza pandemica il CNB individua «alcune peculiarità rispetto alle modalità ordinarie»<sup>24</sup> e chiama in causa i ricercatori ribadendo come spetti al loro il (difficile) ruolo di abilitare il paziente all'esercizio dell'autodeterminazione.

«È essenziale – scrive il CNB – che i ricercatori bilancino realisticamente i potenziali benefici e i rischi dei partecipanti alla ricerca:

a) evitando sperimentazioni troppo rischiose, a fronte di possibili limitati benefici;

b) comunicandoli in modo chiaro e trasparente ai potenziali partecipanti;

c) adeguandoli alle specifiche condizioni dei pazienti, incluse le situazioni di particolare vulnerabilità, e alla fase specifica della ricerca»<sup>25</sup>.

Su questo tema anche l'OMS riconosce che la percezione del rischio può essere distorta nel contesto di una emergenza generando aspettative irrealistiche. In particolare, nel documento succitato dell'OMS del 2016 ci si riferisce al “clima di paura e disperazione” che può rendere difficile il lavoro dei Comitati etici, il coinvolgimento di potenziali partecipanti, e l'impegno in una valutazione oggettiva dei rischi e benefici della partecipazione alla ricerca in oggetto. In tali contesti si potrebbe persino determinare un “malinteso terapeutico” [*therapeutic misconception*] per cui i pazienti spingono per essere inclusi nelle ricerche essendo, nei periodi di emergenza, limitate le cure ordinarie e, dunque, confondendo la partecipazione alla ricerca con l'unica possibilità di cura (cd. *better than nothing*) possibile nel contesto emergenziale<sup>26</sup>. A tale scopo si insiste sull'importanza di costruire e mantenere la fiducia nella scienza.

Sul medesimo punto l'OMS torna nel 2020, allorché ribadisce quanto sia «particolarmente impegnativo [*particularly challenging*]» spiegare al paziente che non ogni «intervento relativo alla ricerca deve essere “meglio di niente”»<sup>27</sup>. Per superare queste strettoie l'OMS suggerisce un'attenzione specifica alle «differenze culturali e lingu-

<sup>24</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 6.

<sup>25</sup> Ivi, pp. 6-7.

<sup>26</sup> WHO, *Guidance...*, cit., p. 32.

<sup>27</sup> WHO, *Ethical Standards...*, cit., p. 3.

stiche, così come confusioni sul duplice ruolo del clinico/ricercatore»<sup>28</sup>.

È importante ricordare che queste difficoltà nella comunicazione e nella acquisizione del consenso informato possono trovare una via di soluzione nel sostegno ai ricercatori offerto dai comitati etici locali; sostegno che si sostanzia sulla formazione continua intorno alle dimensioni etiche della ricerca che i comitati etici locali possono promuovere per i ricercatori e per il territorio e le comunità.

Al tempo stesso agli autori di questo contributo preme sottolineare che proprio nella città di Napoli per iniziativa dei proff. A. Anzani, C. Buccelli, C. Donisi, S. Garattini, M. Mori, L. Romano e A. G. Spagnuolo è stato sottoscritto un importante documento nel quale è espresso con forza il principio del necessario raccordo tra le attività del comitato etico e il territorio.

La “*Carta di Napoli*” del 2017 nasceva proprio con l’intento di stabilire un

«*elemento di raccordo tra la astrattezza e la generalità (caratteri, questi, di ogni fonte “eteronoma”) delle norme disciplinanti gli studi clinici – ivi incluse le regole di Good Clinical Practice – e la concretezza e la specificità della complessa e multiforme realtà delle sperimentazioni cliniche, sulla quale sono destinate ad operare. Concretezza e specificità degli innumerevoli tipi di studio sperimentale dalle quali non è possibile prescindere se si intende garantire, come è doveroso, alla persona inclusa nello studio clinico una tutela dei diritti non affidata alla meccanica applicazione di determinati paradigmi concettuali (come accadrebbe fatalmente ove si accogliesse l’indirizzo innanzi censurato), ma fondata su una analitica ed effettiva valutazione anche delle particolari situazioni soggettive ed oggettive in cui essa si trova nonché del tipo di sperimentazione a cui partecipa*»<sup>29</sup>.

In particolare, l’articolo 5 della Carta di Napoli impegna i Comi-

<sup>28</sup> Ivi, p. 4. Riportiamo il testo in originale per esteso: «This can be particularly challenging in a public health emergency because of uncertain risks and the perception that any research-related intervention must be ‘better than nothing’ (...). Cultural and linguistic differences, as well as confusions about the dual role of the clinician/researcher, may be heightened for research conducted in this context (...).».

<sup>29</sup> AA.VV., *Carta di Napoli per la Tutela della Persona nelle Sperimentazioni Cliniche*, Napoli, 2017, p. 9.

tati Etici Territoriali nella «effettiva ed efficace salvaguardia» dei diritti della persona partecipante agli studi clinici, in modo da garantire che le «le valutazioni delle sperimentazioni cliniche siano compiute non in via generale ad astratta, ma sempre con riguardo alla specifica realtà territoriale e quindi ai concreti contesti umani, culturali, sociali, sanitari ed economici in cui esse sono condotte»<sup>30</sup>.

Se è impossibile in questo momento formulare un giudizio con la terzietà propria della riflessione scientifica si deve sottolineare che è sicuramente meritevole di approfondimento critico la sovraesposizione mediatica della quale sono stati (e sono) responsabili uomini di scienza, clinici e sperimentatori nel contesto dell'emergenza pandemica. Vale la pena ricordare un altro articolo della Carta di Napoli che recita: «al fine di evitare di ingenerare nelle persone partecipanti agli studi clinici aspettative suscettibili di rivelarsi insussistenti, risulta eticamente doveroso che gli sperimentatori si astengano dal diffondere notizie e dal rilasciare interviste sui *mass-media* concernenti sperimentazioni non ancora concluse. A chiusura delle stesse, il principio di trasparenza esige che essi evitino di pubblicare articoli e di rilasciare interviste contenenti dati e risultati non (o non del tutto) coincidenti con quelli indicati nel rapporto finale comunicato all'Autorità regolatoria. I Comitati Etici Territoriali, nel rispetto delle loro competenze e nell'ambito dell'autonomia loro riconosciuta dalla normativa vigente, si impegnano nella individuazione delle misure idonee a rendere effettivi questi comportamenti»<sup>31</sup>.

Tali dinamiche sono tenute presente anche nel summenzionato documento del CNB in cui si insiste sul fatto che «l'informazione da parte del ricercatore deve essere trasparente anche nell'esplicitazione delle incertezze: è necessario verificare la comprensione del partecipante, evitando che nel contesto della pandemia, la percezione dei rischi sia diminuita, a fronte di aspettative non sempre ragionevoli»<sup>32</sup>.

La misura della ragionevolezza delle aspettative del paziente è un arduo compito cui i ricercatori ed i comitati etici sono chiamati, nel rispetto della autodeterminazione; per esigenze di sintesi si rimanda qui alla esemplarità del dibattito intorno alla sperimentazione della

<sup>30</sup> Ivi, pp. 13-14.

<sup>31</sup> Ivi, pp. 33-34.

<sup>32</sup> CNB, *La sperimentazione*, cit., p. 7.

idrossiclorochina nella cura del Covid-19 ed in particolare alle riflessioni del bioeticista Robert Veatch<sup>33</sup>.

Particolarmente interessante è il suggerimento che il CNB offre ai ricercatori, affinché considerino «il consenso informato nel tempo dello sviluppo della malattia (essendo molte le decisioni da prendere in diversi momenti), calibrando il momento adeguato per il paziente, considerando la sua capacità di comprensione e la condizione emotiva (es. paura, ansia ecc.)»<sup>34</sup>. È molto significativo questo approccio *patient centered* che si sofferma non solo sui segni e i sintomi esteriori della patologia, ma anche sull'esperienza soggettiva della malattia. Il documento si riallaccia idealmente ad un percorso iniziato con l'articolo 20 del Codice di Deontologia Medica del 2014 e compiuto nel comma 8 dell'articolo primo della legge 219/2017 secondo il quale «il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura».

L'ultimo aspetto riguardante il consenso informato è relativo alla raccolta di campioni biologici e sierologici: «il consenso deve precisare il tempo, il luogo, le modalità di conservazione dei campioni e le finalità della ricerca, esplicitando se sia direttamente correlato alla

<sup>33</sup> «In the end, whether hydroxychloroquine is beneficial or harmful depends not only on the results of trials, but also on the unique value systems of individual patients. It is those patients who are close enough to indifference that they are willing to be randomized who permit us to ethically answer the science question. If we do it right, we can answer the science question while simultaneously recognizing the right of patients to choose the therapeutic strategy that will best fit their idiosyncratic values. Those who prefer the standard (nonchloroquine) treatment already have the right to get it. Those who prefer the chloroquine should get it as well (at least as long as granting access does not deprive those who need the drug for more traditional accepted uses). The patients who are ambivalent about getting chloroquine can ethically be randomized. As long as there is an open question in the scientific community about whether chloroquine or its hydroxy variant helps patients with Covid-19, there should be patients close enough to indifference that they are willing to volunteer to be randomized. Especially at the present moment, there should be plenty of patients in all three categories. We can simultaneously honor patients' preferences and do gold standard research». R. M. Veatch, *Clinical Trials vs. Right to Try: Ethical Use of Chloroquine for Covid-19*, in Bioethics Forum Essay, Clinical Trials & Research Ethics, Covid-19 Ethics Resource Center, Hastings Bioethics Forum, 29/04/2020. <https://www.thehastingscenter.org/clinical-trials-vs-right-to-try-ethical-use-of-chloroquine-for-covid-19/> (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>34</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 7.



ricerca sul Covid-19, nonché l'eventuale utilizzo successivo dei campioni per finalità compatibili»<sup>35</sup>.

Sullo sfondo delle riflessioni del CNB, oltre ai documenti dell'OMS commentati in queste pagine, c'è uno specifico parere<sup>36</sup> della Commissione Toscana di Bioetica del giugno 2020, in cui

«Si sottolinea la necessità di un governo regionale dei test sierologici e molecolari che sia anche in grado di fornire informazioni chiare – sia all'opinione pubblica sia a chi al test si sottopone – sulle finalità delle indagini. Questo punto è di particolare importanza dato che le diverse finalità (diagnostiche, di valutazione epidemiologiche, di sorveglianza sanitaria) comportano anche diverse modalità di accesso e diversi contesti d'utilizzo e hanno ricadute anche sulle informative da fornire, sui consensi da richiedere, e sulle forme di volontarietà/obbligatorietà dei test. In questa prospettiva auspichiamo l'adozione di modelli di informativa e – ove applicabili – di consenso, modelli che possano essere utilizzati su tutto il territorio regionale, e che nel contempo possano essere agilmente rivisti e adattati al mutare delle condizioni del loro utilizzo e delle innovazioni che possono susseguirsi, anche in tempi molto rapidi»<sup>37</sup>.

Tale sensibile questione del *data sharing* è discussa anche dall'OMS, sia nel documento del 2016<sup>38</sup> che in quello del 2020, ma, a ben vedere, si tratta di un tema caro anche alla Commissione Europea che il 25 novembre 2020 ha pubblicato una proposta di *Regulation on European Data Governance* (detto “*Data Governance Act*”) con lo scopo di facilitare la circolazione di dati, nel rispetto dei soggetti coinvolti<sup>39</sup>.

È infatti evidente che sono in questione tematiche molto sensibili per la riflessione bioetica, come sottolinea il CNB: «va garantita la

<sup>35</sup> Ivi, p. 8.

<sup>36</sup> COMMISSIONE TOSCANA DI BIOETICA, *Infezione da SARS CoV2 - Test sierologici e molecolari: informazione e consenso*, 12/06/2020: [https://www.regione.toscana.it/documents/10180/17345814/Parere+CRB+6\\_2020.pdf/297e1edf-73ea-afa2-b759-55e0e5e6468e?t=1594295272361](https://www.regione.toscana.it/documents/10180/17345814/Parere+CRB+6_2020.pdf/297e1edf-73ea-afa2-b759-55e0e5e6468e?t=1594295272361) (ultimo accesso febbraio 2021).

<sup>37</sup> Ivi, p. 7.

<sup>38</sup> WHO, *Guidance...*, cit., pp. 33-34 and Id., *Ethical standards...*, cit., p. 4.

<sup>39</sup> EUROPEAN COMMISSION, *Proposal for a Regulation on European data governance (Data Governance Act)*, COM(2020) 767: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/proposal-regulation-european-data-governance-data-governance-act> (ultimo accesso febbraio 2021).

sicurezza della conservazione e la protezione della privacy con la pseudonimizzazione nelle modalità che devono essere esplicitate nel consenso, per evitare eventuali abusi e per potere risalire all'identità del soggetto in caso di risultati di rilevanza clinica»<sup>40</sup>.

Nel distillato di principi suggerito dall'OMS è inoltre sottolineata la necessità di coniugare le dimensioni locali ed internazionali della ricerca, sia per la qualità della stessa sia per assicurare che essa sia «reattiva e sensibile alle realtà, ai bisogni, ai valori e alle culture locali»<sup>41</sup>; si sottolinea inoltre che il coinvolgimento di ricercatori locali può aiutare a costruire relazioni di fiducia migliorando i risultati e l'efficacia. È un punto importante che ribadisce come la ricerca scientifica (ed in generale la scienza) proceda co-producendo norme e valori differenti in differenti contesti come gli studi delle STS, ed in particolare le ricerche di Sheyla Yasanoff sottolineano da decenni<sup>42</sup>.

“*In che modo le comunità dovrebbero essere coinvolte negli sforzi della ricerca?*” si chiedono inoltre gli autori del documento nell'auspicare il più ampio coinvolgimento (*engagement*) possibile degli stakeholders, al fine di non escludere comunità e individui vulnerabili in nessuna delle fasi dal disegno della ricerca alla valutazione<sup>43</sup>. Si tratta come si legge tra le righe del documento di ripensare *ab imis* il tema della equità e della giustizia per evitare che si configurino sempre come principi operanti in funzione di riparazione o risarcimento dopo che i processi, in questo senso i processi della scienza, hanno avuto luogo. Pertanto l'OMS sottolinea come il *community engagement* costituisca un elemento chiave della stessa *emergency preparedness*.

Gli autori del testo, in quanto impegnati in prima persona nelle attività del Seminario Permanente Etica Bioetica Cittadinanza dell'Università Federico II, diretto dalla filosofa morale, prof.ssa Emilia D'Antuono, vogliono ricordare che radicare i ricercatori in un con-

<sup>40</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 8.

<sup>41</sup> WHO, *Ethical Standards...*, cit., p. 2: «responsive and sensitive to local realities, needs, values, and cultures».

<sup>42</sup> Si vedano in particolare: S. YASANOFF, *Fabbriche della natura. Biotecnologie e democrazia*, Il Saggiatore, Milano 2008 ed a cura della stessa autrice ID., *Reframing Rights. Biocostitutionalism in the Genetic Age*, MIT Press, Cambridge 2011.

<sup>43</sup> WHO, *Ethical Standards...*, cit., p. 2. «*How should communities be engaged in research efforts?*».

testo, potenziare la partecipazione delle cittadine e dei cittadini, individuare nei comitati etici territoriali le strutture capaci di accelerare il *community engagement* sono tra i principi che hanno portato il Comitato Etico Cardarelli - Santobono Pausilipon a sottoscrivere nel 2019 un accordo quadro con il Seminario Permanente.

#### 4. Una bussola etica come guida per la pandemia

A ben vedere, tutti i documenti nazionali ed internazionali menzionati fanno riferimento ad un'elasticità intrinseca ai valori e principi etici che, pur costituendo un riferimento universale, per rendersi effettuali, devono mediarsi con le circostanze precipue, come l'emergenza pandemica odierna, riuscendo, solo così, a rendere ragione di tutti i suoi aspetti e a tenere lontani eventuali abusi. Questo, tuttavia, se non inteso in maniera adeguata potrebbe prestare il fianco a preoccupanti ipotesi di relativismo morale, laddove l'ineludibilità di valori e principi sembrerebbe vacillare dinanzi a situazioni emergenziali che, per la loro eccezionalità, richiederebbero deroghe o bilanciamenti stra-ordinari.

In proposito interessante è il rimando ad un documento del Comitato inglese *Nuffield Council of Bioethics* del gennaio 2020, pubblicato a seguito di una ricerca durata due anni, in cui, poco prima del dilagare della pandemia, gli esperti si cimentano con la complessa questione di come si possa tenere ferma la "sorveglianza" etica della ricerca scientifica durante le principali emergenze sanitarie e crisi umanitarie, sottolineando l'importanza di far anzitutto uscire l'etica stessa da una certa tentazione all'autoreferenzialità, per rimarcarne ulteriormente la dimensione interdisciplinare.

Difatti, si legge in quelle pagine: «l'etica non riguarda solo il comportamento delle persone direttamente coinvolte nella ricerca. Le decisioni prese a livello politico, da finanziatori, regolatori, istituti di ricerca, riviste e altri, sono molto influenti nel plasmare e limitare le possibilità etiche della ricerca nella sua pratica quotidiana»<sup>44</sup>.

<sup>44</sup> NUFFIELD COUNCIL OF BIOETHICS, *Research in global health emergencies: ethical issues*, 28/01/2020 p. XIV. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies> (ultimo accesso febbraio 2021) Riportiamo di seguito il

D'altro canto, non diversamente, come l'etica anche la ricerca è una realtà stratificata e complessa e le sue pratiche si sviluppano intersecando relazioni sociali, *policies*, dinamiche economiche. Come sottolineano i sociologi Federico Neresini ed Assunta Viteritti nell'introduzione ad un numero della rivista *Tecnoscienza* dedicato alla ricerca traslazionale, un approccio capace di considerare la complessità della ricerca biomedica deve focalizzarsi (almeno) su quattro dimensioni: Banco del Laboratorio, Letto di Ospedale, Andata e Ritorno e Oltre.

«La rete degli attori coinvolti nel rapporto tra pratica clinica e ricerca non comprende solo i pazienti e i loro familiari, ma anche lo Stato, le aziende farmaceutiche, gli strumenti scientifici, le banche dati e dei tessuti, oltre a personaggi più tradizionali (come tecnici di laboratorio e personale medico) e nuovi esperti (come biostatistici e bioinformatici), insieme a protocolli sperimentali e malattie. L'elenco comprende poi le associazioni di cittadini e di pazienti, sempre più coinvolte non solo nel finanziamento della ricerca, ma anche nella definizione degli obiettivi e nell'orientamento delle attività di ricerca. Quello che prima sembrava limitato a due soli gruppi di attori, medici e ricercatori, è diventato rapidamente un problema che coinvolge un numero crescente di elementi eterogenei che si muovono all'interno di regioni temporali e spaziali in cui interagiscono visioni globali e materialità locale»<sup>45</sup>.

testo in lingua originale: «Ethics is not just about the behaviour of people directly involved in the research. The decisions taken at policy level, by funders, regulators, research institutions, journals, and others, are very influential in shaping and limiting the possibilities for ethical research conducted on the ground».

<sup>45</sup> F. NERESINI – A. VITERITTI, *From Bench to Bed, Back and Beyond: The Four Bs of Biomedical Research*, in «TECNOSCIENZA. Italian Journal of Science & Technology Studies», 5 (1) pp. 5-10, ivi, pp. 6-7. Il testo in lingua originale è il seguente: «Therefore, four “Bs” are to be considered: from Bench to Bed and Back, and Beyond. The network of actors involved in the relationship between clinical practice and research does not merely include patients and their relatives, but also the State, pharmaceutical companies, scientific instruments, data and tissue banks, as well as more traditional characters (such as laboratory technicians and medical staff) and new experts (such as biostatisticians and bio-informaticians), together with experimental protocols and diseases. The list then comprises citizens' and patients' associations, which are more and more involved not only in funding research, but also in defining aims and orienting research activities. Thus, what first appeared to be restricted to only two groups of players, doctors and researchers, has rapidly become an issue that involves a growing number of heterogeneous elements moving

Di questa complessa rete dinamica che, come emerge dagli Studi su Scienza e Tecnologia (*Science and Technology studies*)<sup>46</sup>, impegna tanto «gli strumenti di analisi, quanto le stesse ipotesi teoriche»<sup>47</sup>, il documento del CNB sceglie di tenere conto, indicando, pur con una certa enfasi sulle prime due dimensioni (il laboratorio e il letto), il necessario potenziamento della *ricerca traslazionale*. Tale potenziamento traduce l'esigenza di accelerare le sperimentazioni e, coniugandosi con il rispetto dei principi etici, deve consolidare il «legame tra la ricerca biomedica e la pratica clinica»<sup>48</sup>. In funzione di tale consolidamento il Comitato guarda all'ecosistema della ricerca con una attenzione specifica al «ruolo degli Enti di ricerca, delle Università, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e dell'Istituto Superiore di Sanità»<sup>49</sup>.

L'ecosistema della ricerca coinvolge, infatti, tutta una serie di attori e *stakeholders* nel processo decisionale, i quali possono avere priorità anche contrastanti, essendo guidati dai propri codici di condotta professionali ed etici a volte distinti. Per tale ragione «la domanda su cosa è (o non è) moralmente diverso circa la ricerca nelle emergenze è quindi complicato in virtù dei diversi approcci “standard”, tra i quali quelli per diversi tipi di ricerca, in contesti legali, sociali e culturali diversi, di diverse organizzazioni e professioni con tradizioni diverse»<sup>50</sup>.

within temporal and spatial regions in which global visions and local materiality interact».

<sup>46</sup> «Ciò che caratterizza gli STS è l'attenzione per le complesse radici storico-culturali del sapere scientifico, per i suoi intricati legami con le scienze sociali, per le dimensioni di sapere-potere in esso implicite, per i rapporti tra scienza e società (*science and society*) e per il ruolo che occupa la scienza nella società (*science in society*), infine per le modalità con cui la scienza plasma e permea di sé le istituzioni giuridiche». M. TALLACHINI, prefazione a S. JASANOFF, *Fabbriche della natura*, cit., p. 7.

<sup>47</sup> F. NERESINI - A. VITERITTI, *From Bench to Bed, Back and Beyond*, cit., p. 7.

<sup>48</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 4.

<sup>49</sup> Ivi, p. 5.

<sup>50</sup> NUFFIELD COUNCIL OF BIOETHICS, *Research in global health emergencies*, cit., p. XVII. Di seguito il testo in versione originale: «The question of what is (or is not) morally distinct about research in emergencies is thus complicated by the existence of multiple 'standard' approaches, including for different kinds of research, in different legal, social, and cultural contexts, and by different organisations and professions with diverse traditions».

Per queste ragioni il Nuffield Council of Bioethics propone una “bussola etica” «per informare gli approcci politici di livello superiore e per aiutare fornire un linguaggio comune e un modo comune di pensare attraverso i dilemmi etici in caso di emergenza»<sup>51</sup>.

La bussola etica in questione si struttura attorno a tre valori: «*Uguale rispetto*: trattare gli altri come uguali moralmente, compreso il rispetto della loro dignità, umanità e diritti umani; *Aiutare a ridurre la sofferenza*: agire nel rispetto dei doveri fondamentali, fondato su solidarietà e umanità, per aiutare chi ha bisogno o soffre di malattie; e *Equità*: includendo entrambi i doveri di non discriminazione nel trattamento degli altri, e dell’equa distribuzione dei benefici e degli oneri»<sup>52</sup>. Questi tre valori, secondo gli estensori del documento, rappresentano un *tool* di riferimento che consente di ripensare i principi etici che solitamente vengono applicati alla ricerca (ad es. per la redazione dei consensi informati), di cui si riconosce il valore ma, allo stesso tempo la necessità di integrazione a causa del contesto emergenziale, nella direzione della creazione di un *ecosistema etico* che sia maggiormente adeguato a provvedere alla protezione richiesta.

Questo approccio sembra spiegare in maniera particolarmente chiara il significato del contestualismo nell’etica della ricerca, ovvero il riferimento a valori e principi che non sia astratto e distante dalla realtà quotidiana, tanto generale da farsi generico, bensì tensionale e storico, ovvero capace di adeguarsi alle situazioni precipue, ancor più se emergenziali, mai perdendo di vista quella propensione all’universalità necessaria per ogni ragionamento etico.

Il *tool* in questione prevede tre possibili approcci:

<sup>51</sup> Ibidem. Segue il testo in versione originale: «Drawing on the evidence and experience presented to the working group, this report proposes an ‘ethical compass’ to inform higher level policy approaches, and to help provide a common language and a common way of thinking through ethical dilemmas arising in emergencies».

<sup>52</sup> Ibidem. Segue il testo in versione originale: «The ethical compass is made up of three very widely shared values: Equal respect: treating others as moral equals, including respecting their dignity, humanity and human rights; Helping reduce suffering: acting in accordance with fundamental duties, founded on solidarity and humanity, to help those in need or suffering from disease; and Fairness: including both duties of non-discrimination in the treatment of others, and of the equitable distribution of benefits and burdens».

«- interpretare i principi standard alla luce delle caratteristiche dell'emergenza;

- riconoscere principi aggiuntivi dalle tradizioni etiche dei partner o in risposta alle esigenze locali; e

- intraprendere azioni per rafforzare altre parti dell'«ecosistema etico» dove è riconosciuto che i principi standard (come il consenso informato), sebbene ancora importanti, non possono fornire il grado di protezione richiesto.

Tali decisioni potrebbero dover essere prese caso per caso rispetto alle caratteristiche dell'emergenza, guidate dalla considerazione dei valori»<sup>53</sup>.

Proprio questo approccio *case-by-case* è quello che sembra, secondo l'avviso di chi scrive, prestarsi alle situazioni di emergenza, in cui, come si è detto, i principi astratti possono sembrare in traducibili nella pratica della ricerca, ma allo stesso modo inaccettabile sarebbe un atteggiamento frettoloso e non rigoroso che rischia di mettere in pericolo i soggetti in sperimentazione, in particolare coloro che sono più vulnerabili.

«Le emergenze sanitarie globali pongono sfide significative alla progettazione e alla revisione etica della ricerca. Un approccio etico a queste sfide non implica prendere scorciatoie o accettare una mancanza di rigore, ma piuttosto preoccuparsi di ciò che è appropriato al contesto. Ciò che sosteniamo è una «maggiore vigilanza» all'etica, sottolineando l'importanza di stare attenti alle sfide e alle vulnerabilità inerenti alla situazione, ma senza dare per scontato che la risposta sia necessariamente un processo più oneroso. L'attenzione dovrebbe essere su chi è coinvolto in quel processo e su come tale processo può adattarsi al meglio sia al contesto che ai vincoli»<sup>54</sup>.

<sup>53</sup> Ivi, pp. XVII- XIX. In inglese: «- interpreting standard principles in the light of the features of the emergency; - recognising additional principles from partners' ethical traditions or in response to local needs; and - taking action to strengthen other parts of the 'ethics ecosystem' where it is recognised that standard principles (such as informed consent), while still important, cannot provide the degree of protection required. Such decisions may need to be taken on a case-by-case basis with respect to the features of the emergency, guided by consideration of the values».

<sup>54</sup> Ivi, p. XXI: «Global health emergencies pose significant challenges to the design and ethical review of research. An ethical approach to these challenges does not involve taking shortcuts or accepting a lack of rigour - but rather is concerned with

Il riferimento ai vulnerabili ci colpisce particolarmente in quanto è ben evidente che in condizioni emergenziali siano coloro che già quotidianamente vivono in situazioni di svantaggio ad esperiscono maggiori difficoltà: «Coloro che sono più vulnerabili, ad esempio a causa della povertà, della mancanza di accesso l'assistenza sanitaria e di voce politica, sono colpiti in modo sproporzionato dalle emergenze sanitarie; e la negligenza sottostante spesso esacerba gli effetti degli eventi avversi che successivamente diventano un'emergenza»<sup>55</sup>. Il documento inglese riflette sui gruppi tradizionalmente considerati vulnerabili (bambini, donne gravide) e, dunque, esclusi dalla partecipazione alla ricerca, riflettendo sull'equità dell'accesso e su quello che l'OMS definisce "uso esteso" di interventi non ancora autorizzati, sulla base del possibile vantaggio, e raccomanda: «Qualsiasi criterio di esclusione dagli studi dovrebbe essere chiaramente giustificato con riferimento ai rischi e ai benefici per il gruppo in questione, in questo contesto, piuttosto che un'esclusione automatica dei "gruppi vulnerabili"»<sup>56</sup>.

Il riferimento alle categorie vulnerabili, invero, è presente anche nel documento del CNB, allorché si legge: «l'esclusione dalla sperimentazione di persone particolarmente vulnerabili è contraria al principio di giustizia, in quanto le priva della stessa possibilità di cura, non essendo al momento disponibile alcun trattamento sicuro ed efficace»<sup>57</sup>. Questo riferimento non manca anche nel già citato documento dell'OMS<sup>58</sup> ed è particolarmente importante in quanto si lega

what is appropriate for the context. We argue for a 'heightened alertness' to ethics, emphasising the importance of being alert to the challenges and vulnerabilities inherent in the situation, but without assuming that the answer is necessarily a more burdensome process. The focus should be on who is involved in that process, and how that process can best fit both the context and the constraints».

<sup>55</sup> Ivi, p. XV: «Those who are most vulnerable, for example through poverty, lack of access to healthcare, and lack of political voice, are disproportionately affected by health emergencies; and underlying neglect often exacerbates the effects of adverse events that subsequently become an emergency».

<sup>56</sup> Ivi, p. XXII: «Any exclusion criteria from studies should be clearly justified with reference to the risks and benefits for the group in question, in this context, rather than an automatic exclusion of 'vulnerable groups'».

<sup>57</sup> CNB, *La sperimentazione...*, cit., p. 6.

<sup>58</sup> Cfr. WHO, *Ethical Standards*, cit..., p. 3: «Pregnant women, minorities, children, and other groups considered to be 'vulnerable' should not be routinely ex-



non solo al principio di giustizia e a quello dell'equo accesso ai risultati della ricerca, ma ad un ulteriore principio che preme sottolineare, ovvero quello di solidarietà, laddove «la solidarietà è svelata nella sua *facies* di requisito fondamentale della democrazia, se la democrazia assume pienamente all'identità di forma politica del riconoscimento dell'altro»<sup>59</sup>.

## 5. *Solidarietà*

Il Comitato Nazionale di Bioetica nel 28 Maggio 2020 dedica uno specifico parere - “*Covid-19: salute pubblica, libertà individuale, solidarietà sociale*” alla solidarietà:

«L'emergenza epidemica ha messo però in particolare rilievo il principio di solidarietà, con cui l'autonomia e il diritto dell'individuo devono coniugarsi. Tale principio muove dalla consapevolezza dell'interdipendenza fra gli esseri umani e quindi delle possibili ricadute della tutela della salute di ognuno sulla salute di altri. La solidarietà si declina in primo luogo come responsabilità individuale, divenuta cogente con l'emergere dell'epidemia, nel seguire comportamenti corretti di protezione dal contagio non solo per sé, ma anche per altri»<sup>60</sup>.

Il documento discute del rapporto tra salute individuale e salute pubblica, laddove vengono invitati a “accordarsi con la solidarietà”<sup>61</sup> l'autonomia dell'individuo e la sua responsabilità personale, ma anche la responsabilità collettiva, ovvero quella delle istituzioni e dello stato in modo da non determinare la creazione di nuove disuguaglianze tra i cittadini. Il parere in questione torna sulle misure pubbliche di contenimento della pandemia che, si ritiene, dovrebbero rispondere a dei criteri etici adeguati al contesto in questione, onde

cluded from research participation without a reasonable scientific and ethical justification. Any exclusion from participation in research should be justified by robust and current scientific evidence, such as an unfavourable benefit-risk ratio».

<sup>59</sup> E. D'ANTUONO, *Per Stefano Rodotà costruttore di umanità*, in Id. (a cura di), *Etica Bioetica Cittadinanza*, cit., p. 23.

<sup>60</sup> CNB, *COVID-19: salute pubblica, libertà individuale, solidarietà sociale*, 28 Maggio 2020, p. 6

<sup>61</sup> Ivi, p. 7.

evitare un'accentuazione delle disuguaglianze: «sul piano etico, queste misure rispondono a un principio di solidarietà, in considerazione della interdipendenza tra salute individuale e collettiva, particolarmente stretta in tempo di pandemia. E tuttavia, per il loro carattere di eccezionalità, dette misure dovrebbero rispondere a criteri di proporzionalità, di efficacia, di limitazione nel tempo, di possibilità di ricorso giurisdizionale. La proporzionalità richiama le autorità alla massima attenzione nella scelta delle misure, valutando i diversi livelli di invasività e controllandone le conseguenze, in specie gli effetti indesiderati. Anche la sopportabilità sociale delle misure deve essere tenuta in considerazione, poiché, come vedremo in seguito, impattano in maniera differente su differenti gruppi sociali, accentuando le disuguaglianze. Soprattutto nel caso in cui si ritenga necessario adottare le misure più restrittive, queste dovrebbero essere giustificate da evidenze di efficacia»<sup>62</sup>.

Quelle che la filosofa statunitense Martha Nussbaum chiama *politiche del disgusto*<sup>63</sup>, ovvero quelle discriminazioni giuridiche e sociali che, in particolare al tempo della pandemia, coinvolgono anche la partecipazione alla ricerca biomedica, si scontrano, in maniera analoga in tutti i documenti menzionati, con un atteggiamento inclusivo e solidale, consapevole del fatto che l'umanità tutta condivide una *comune vulnerabilità dinanzi alla minaccia di malattie infettive*.

«La solidarietà è una relazione sociale in cui un gruppo, una comunità, una nazione o, potenzialmente, una comunità globale sta insieme. Il principio di solidarietà giustifica l'azione collettiva di fronte a minacce comuni. Sostiene inoltre gli sforzi per superare le disuguaglianze che minano il benessere delle minoranze e dei gruppi che soffrono di discriminazione (...). Tutti i membri della comunità globale devono agire in modo solidale, poiché tutti i Paesi condividono una comune vulnerabilità alla minaccia di malattie infettive»<sup>64</sup>.

<sup>62</sup> Ivi, p. 11.

<sup>63</sup> M. NUSSBAUM, *Disgusto e umanità*, Il Saggiatore, Milano 2011.

<sup>64</sup> WHO, *Guidance...*, cit., pp. 9-10. «Solidarity is a social relation in which a group, community, nation or, potentially, global community stands together. The principle of solidarity justifies collective action in the face of common threats. It also supports efforts to overcome inequalities that undermine the welfare of minorities and groups that suffer from discrimination (...). All members of the global com-

In tal modo si intende chiaramente «la forza intrinseca alla solidarietà di oltrepassare l'opacità di tempi in cui l'“umano” e il “disumano” sembrano dilagare con la complicità di certa politica. È forza utopica che spinge verso orizzonti di universalità inclusiva, obiettivo arduo ma non irraggiungibile perché le vie della morale, dell'*ethos* condiviso, della costruzione di un diritto capace di farsi potenza di umanizzazione, le vie aperte da un modo di intendere la politica non sono sentieri interrotti, ma strade. Strade difficili, scoscese, certo, ma pur sempre percorribili. In definitiva la solidarietà conserva le sue potenzialità umanizzatrici perché le vie della storia, tra vittorie e sconfitte, le ha concretamente percorse. Essa, ricordiamolo, non è solo idea o ideale: si è incarnata nell'impegno di soggetti storici che le hanno dato effettualità»<sup>65</sup>.

Proprio in tale direzione, ovvero quella di rimarcare la possibilità di principi etici che sono capaci di soccorrere un'umanità in emergenza, facendosi storici, disponendosi alle urgenze del contesto specifico senza perdere la propria 'natura' di norme che definiscono l'umano convivere, anche in emergenza: «Oggi l'interrogazione sui limiti e possibilità di un convivere, che sia in grado di custodire e accrescere l'idea di umanità attraverso riconoscimento e inclusione, trova la sua fonte abissale anche nello sgomento per un mondo avvertito, e troppo spesso enfaticamente rappresentato, come “fuori dai cardini” per evocare parole shakesperiane. È un'interrogazione che vincola filosofia, scienza, diritto, istituzioni, ciascuna a suo modo, all'impegno di elaborare categorie *diversamente* conoscitive e di comporre e ricomporre una trama di valori capace di funzionare da connettivo tra quelle che appaiono a tanti le *disiecta membra* dell'umano»<sup>66</sup>.

munity need to act in solidarity, since all countries share a common vulnerability to the threat of infectious disease».

<sup>65</sup> E. D'ANTUONO, *Solidarietà* in V. Franco (a cura di), *Parole della convivenza*, Castelveccchi, Roma 2020, pp. 71-92, ivi, p. 75.

<sup>66</sup> Id., *Libertà, Dignità, Ragione Bioetica. Spigolature per introdurre*, in Id. (a cura di), *Libertà, Dignità, Ragione Bioetica*, cit., pp. 15-24, ivi, p. 16.



GIULIA FULGERI - GAETANA PAESANO\*

CONSENSO INFORMATO E VACCINO  
PER COVID-19 NELLE RSA

La pandemica diffusione del Covid-19 ha inciso gravemente sulle condizioni di vita e di salute di moltissime persone, risultando il virus mortale soprattutto in presenza di un'età avanzata e/o di patologie preesistenti associate.

Nei numerosi dibattiti sulla pandemia, che hanno visto coinvolti esperti e professionisti in diversi ambiti, si è discusso del diritto alla libertà e del rispetto della salute pubblica, ma anche di privacy, di obbligo vaccinale, di cure sperimentali preventive.

Da un punto di vista etico e giuridico insieme, la riflessione ha riguardato le scelte da compiere nell'ottica di un'etica personalistica, ove la tutela del valore uomo in quanto tale ed il rispetto della sua dignità e dei suoi diritti inviolabili sono obiettivi primari da perseguire, in uno al dovere di operare per il bene della collettività.

La somministrazione del vaccino, in particolare, individuato come elemento primario per tentare di arginare la diffusione del contagio e salvare molte vite umane, non è inserita nel novero degli interventi obbligatori, per cui è una delle scelte legate alla volontà del singolo individuo e dunque, come tutte le cure mediche, all'espressione di un consenso consapevole ed informato da parte di chi deve riceverla.

La libertà di scelta e l'autodeterminazione rispetto alle cure mediche e ai trattamenti non obbligatori, sono garantiti dalla nostra Costituzione e dalla Convenzione di Oviedo del 1997.

Il consenso, a sua volta, presuppone, perché possa costituire valida base giuridica ed etica del trattamento, la piena capacità legale e naturale dell'individuo, che deve essere concretamente in grado di comprendere la finalità del trattamento e di esprimere consapevolmente la propria adesione o il proprio rifiuto.

\* Giulia Fulgeri e Gaetana Paesano, avvocati, componenti del Comitato Etico dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, AOU Luigi Vanvitelli AORN Ospedale dei Colli.

Il problema dell'acquisizione del consenso si è posto, in particolare, in riferimento alla somministrazione del vaccino anti Covid alle persone ospiti delle Residenze Sanitarie Assistite (RSA) pienamente capaci di agire, e dunque prive di un rappresentante legale, ma concretamente e naturalmente incapaci di intendere e volere, cioè di comprendere a fondo le ragioni del trattamento e di valutarne la necessità<sup>1</sup>.

Si è posto, d'altra parte, anche il problema di offrire regole univoche di comportamento ad eventuali familiari, rappresentanti legali o amministratori di sostegno già designati.

La campagna di vaccinazione contro il virus è partita proprio dalle persone più esposte al rischio di contagio e più fragili, ed è stato necessario, quindi, individuare subito le procedure atte a consentire una diffusione rapida dei vaccini, superando le difficoltà connesse alle situazioni particolari sopra descritte.

In questa direzione il legislatore è in verità intervenuto in maniera veloce, e per alcuni versi anche soddisfacente.

Le disposizioni contenute nell'articolo 5 del decreto legge n. 1 del 2021, rubricato come «*Ulteriori disposizioni urgenti in materia di contenimento e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID 19*», in vigore dal 6 gennaio 2021, si pongono in continuità con la disciplina sul testamento biologico (legge n. 219/2017) e, nella finalità di attuare efficacemente il piano di somministrazione del vaccino contro il contagio, garantendo allo stesso tempo il pieno rispetto della volontà di ogni singolo individuo, prevedono specifiche procedure per l'espressione del consenso per gli ospiti delle residenze sanitarie assistite.

In primo luogo, la norma ha stabilito che le persone incapaci, ricoverate presso strutture sanitarie assistite comunque denominate, vedono espresso il loro consenso alla vaccinazione anti Covid-19 a mezzo del proprio rappresentante legale, se nominato. Nel caso in

<sup>1</sup> Cfr su ciò il Rapporto ISS COVID-19, *Indicazioni ad interim per la prevenzione e il controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 in strutture residenziali socioassistenziali e socioassistenziali*, Gruppo di Lavoro ISS Prevenzione e Controllo delle Infezioni, 24 agosto 2020. Si veda anche in proposito F. M. DONELLI - M. GABRIELLI, *Responsabilità medica nelle infezioni ospedaliere, Profili giuridici e medico-legali*, Maggioli, Santarcangelo di Romagna 2014.

cui si tratti invece di un soggetto incapace solo naturalmente, prevarrà innanzitutto il pieno rispetto di eventuali volontà dallo stesso precedentemente manifestate ai sensi della legge n. 219 del 2017 ed esplicitate al momento della decisione sulla vaccinazione dal fiduciario individuato; in mancanza, saranno il direttore sanitario o il responsabile medico della residenza sanitaria assistita (RSA) dove la persona incapace è ricoverata, ad assumere la funzione di amministratore di sostegno al solo fine della prestazione dello specifico consenso, dando atto delle verifiche effettuate e dei presupposti che fanno ritenere accertato lo stato d'incapacità naturale dell'interessato.

Al soggetto così individuato, chiamato ad assumere la decisione, viene chiesto di sentire, quando già noti, il coniuge, l'unito civilmente o il convivente del degente o, in difetto, il parente più prossimo entro il terzo grado; non vi sarà alcun problema se l'operatore sanitario ed i soggetti vicini al destinatario saranno d'accordo. Diversamente, la soluzione del conflitto è rimessa al Giudice tutelare competente per territorio, che dovrà pronunciarsi nelle 48 ore successive alla richiesta.

Qualora invece detti soggetti manchino o non siano prontamente reperibili, l'operatore sanitario che ritenga il trattamento vaccinale idoneo ad assicurare la migliore tutela della salute della persona ricoverata, esprimerà direttamente in forma scritta il consenso richiesto e ne darà successiva comunicazione sia al dipartimento di prevenzione sanitaria che al Giudice tutelare per la convalida.

La decisione del Giudice tutelare dovrà sempre essere comunicata alle parti entro le successive 48 ore dalla sua assunzione; il mancato invio entro tale termine equivarrà ad una convalida tacita.

Il decreto ha dunque il pregio di aver voluto, con particolare solerzia, intervenire a disciplinare una situazione possibile in uno scenario in cui il tempo appare importante se non determinante. Nella sua interpretazione e nella sua applicazione pratica non è escluso però che nascano, come pure è già accaduto in grandi realtà come il Piemonte o la Lombardia, difficoltà in ragione della inevitabile eterogeneità dei contesti, delle numerose ipotesi fattuali che possono verificarsi, e degli articolati passaggi amministrativi e giudiziari previsti. Il decreto legge regola una procedura che per quanto possibile è agile e rapida, ma che comunque non è semplice ed è soggetta a diverse variabili.

A chiarire dubbi e per semplificare alcune situazioni è intervenuta

la Sezione VIII Civile del Tribunale ordinario di Milano che, in ragione del ruolo delicato attribuito all'ufficio dal decreto legge al Giudice Tutelare, ha predisposto un *vademecum* di comportamenti che gli operatori interessati dovranno assumere al fine di dare attuazione alla disciplina normativa.

Per gli operatori sanitari delle strutture per anziani, si legge nel documento, potrebbero esserci «*vari problemi di corretta interpretazione ed applicazione della norma, emanata per fronteggiare in tempi rapidissimi una situazione del tutto inedita*».

Nel documento sono riportati taluni esempi 'di scuola', con indicazioni delle regole operative *da seguire*. Tra i soggetti che possono rilasciare il consenso informato per le vaccinazioni per persone incapaci prive di amministratori di sostegno, tutori legali ma anche coniugi, conviventi o parenti stretti, ci sono appunto «*i direttori Sanitari o i responsabili medici delle RSA e in loro assenza i direttori sanitari delle Asl (Ats)*».

Il Tribunale di Milano ha anche predisposto una «casistica operativa».

Per dieci situazioni tipiche viene specificato chi è chiamato ad esprimere il consenso e quali sono le azioni che deve compiere. In particolare, come precisato dal Presidente della Sezione, si è cercato di chiarire quali sono i casi in cui è necessario l'intervento del Giudice tutelare e quali quelli, molti di più, nei quali questo intervento sarebbe superfluo e rischierebbe anzi di causare ritardi nella somministrazione del vaccino.

La predisposizione delle casistiche da parte del Tribunale ha dunque l'obiettivo di offrire agli operatori sanitari e agli amministratori di sostegno, nonché a tutti i soggetti investiti di poteri di rappresentanza legale delle persone incapaci, l'indicazione pratica delle regole di comportamento da seguire nei diversi casi che prevedibilmente potranno verificarsi nell'esperienza quotidiana affinché sia sempre garantito il superiore interesse alla tutela della salute dell'incapace.

L'integrazione funzionale dell'organo giurisdizionale ha così il merito di semplificare la norma, consegnando agli operatori sanitari un *vademecum* che non può che essere di sostanziale aiuto in un momento in cui i loro comportamenti e le loro azioni si svolgono in condizioni di estrema difficoltà, con la necessità di approcci immediati, in condizioni di urgenza e in ambienti del tutto particolari.



LAURA PALAZZANI

## IL RUOLO DEI COMITATI ETICI: DAL COMITATO ETICO ALL'ETICA DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

### 1. *I comitati etici della sperimentazione in Italia: da ieri, ad oggi, verso il futuro*

Negli anni Ottanta, all'inizio della diffusione della bioetica in Italia, esistevano pochi comitati etici<sup>1</sup>. Il processo di istituzionalizzazione dei comitati ha attraversato diverse fasi.

La prima regolazione risale al decreto ministeriale del 27 aprile 1992 *Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, in attuazione della direttiva (CEE) n. 507/91*: all'art. 2 si stabilisce che: "ove costituiti in Italia, i comitati etici, in ogni caso conformi alle indicazioni delle norme di buona pratica clinica (...), devono aver sede presso strutture sanitarie o scientifiche di comprovata affidabilità". Nel 1997, con il decreto del 15 luglio 1997 *Recepimento delle linee guida dell'UE di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali* all'art. 4 ("Istituzione dei comitati etici e comitati di riferimento"), si stabilisce che "i comitati etici indipendenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sono istituiti secondo le indicazioni e nel rispetto dei requisiti minimi". La vera istituzione dei comitati avviene con il decreto 18 marzo 1998 *Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici*, con una definizione di comitato etico come "un organismo indipendente, costituito nell'ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica e

<sup>1</sup> Per una ricostruzione giuridica cfr. Petrini C. *Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: an overview*. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2014;50(4):317-21; C. PETRINI, *What is the role of ethics committees after Regulation (EU) 536/2014?*, in "Journal of Medical Ethics", 2016;42(3):186-8; C. PETRINI, S. GARATTINI, *Trials, Regulation and tribulations. European*, in "Journal of Clinical Pharmacology", 2016;72(4):303-5.

composto secondo criteri di interdisciplinarietà”<sup>2</sup>. Su tali basi normative si istituirono comitati etici presso ospedali, Università, enti e istituti di ricerca biomedica.

Con l'adozione della direttiva comunitaria 2001/20 con il decreto 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* si stabilisce che il comitato etico è “un organismo indipendente composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione” (art. 2, comma 1). La legge 8 novembre 2012 n. 189<sup>3</sup> all'art. 12 “Procedure concernenti i medicinali”, comma 10, si stabilisce che “entro il 30 giugno 2013 ciascuna delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano provvede a riorganizzare i comitati etici istituiti nel proprio territorio” e, alla lettera c, si precisa: “La competenza di ciascun comitato può riguardare, oltre alle sperimentazioni cliniche dei medicinali, ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull'uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati”. Sulla base di tale legge, venne emanato il decreto 8 febbraio 2013 *Criteri per la composizione ed il funzionamento dei comitati etici* all'art. 1 (“Definizioni e funzioni dei comitati etici”), comma 1, si afferma che “I comitati etici (...) sono organismi indipendenti (...) che hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela” e al comma 2 che “ove non già attri-

<sup>2</sup> Il decreto legislativo 19 giugno 1999 n. 299 *Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419* viene istituito un “Comitato Etico per la Ricerca e le Sperimentazioni Cliniche” di livello nazionale, la cui composizione è stabilita nel decreto del 23 novembre 1999. Composizione e determinazione delle funzioni del Comitato Etico Nazionale per le Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali, ai sensi del decreto legislativo n. 299 del 19 giugno 1999. Tuttavia, tale Comitato di livello nazionale non divenne mai operativo.

<sup>3</sup> Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge del 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.

buita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona. I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica”. Tale decreto ha comportato una notevole riduzione nel numero dei comitati etici in Italia<sup>4</sup>.

Prima della approvazione del *Regolamento (U.E.) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*, vi è stato un ampio dibattito europeo e nazionale sui comitati etici.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) si è espresso con una *Dichiarazione sul documento “Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC* il 31 ottobre 2012. Nel documento il Comitato sottolinea alcuni elementi di problematicità sul piano etico, in particolare rileva “che nel Regolamento manca il riferimento esplicito ai comitati etici come organismo di valutazione”. Sebbene il documento rimandi correttamente ai singoli Stati la organizzazione interna e la determinazione di enti che siano implicati nella valutazione di sperimentazioni in base al principio di sussidiarietà, “l’assenza di una menzione di comitati etici o di organismi istituiti in base ai medesimi principi introduce una non condivisibile eccezione nelle regolazioni nazionali ed internazionali che da anni ne prevedono l’istituzione e prescinde da una prassi ormai consolidata”, nata con l’obiettivo di tutelare i diritti del paziente rispetto alle esigenze di avanzamento della ricerca scientifica. Si parla genericamente (art. 9) di “un gruppo di persone, di un numero ragionevole, che collettivamente abbiano la necessaria qualificazione ed esperienza”. La bozza di regolamento si limita a specificare che la valutazione di almeno una persona la cui area primaria di interesse “non sia scientifica” sia “tenuta in considerazione”, senza alcun riferimento a competenze etiche. Il CNB ritiene indispensabile la presenza di un sistema di comitati etici per la valutazione scientifica, clinica ed etica sia dei protocolli che del consenso informato.

<sup>4</sup> Erano 243 nel 2012, diminuirono a 91 nel 2014 e attualmente sono 90.

Anche l'European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) presso la Commissione europea è intervenuto sulla questione con uno *Statement on the Proposal for a Regulation of the European Parliament and the Council on Clinical Trials on Medical Products for Human Use, and Repealing the Directive 2001/20/EC* (COM 2012), condividendo le intenzioni della commissione, identificate nell'aumento della competitività europea nel mercato globale della sperimentazione e riduzione della burocrazia, ma sottolineando che ciò non può essere fatto mediante una "marginalizzazione dei comitati etici della ricerca". In modo particolare la dichiarazione critica la divisione, nella bozza di regolamento, tra una prima fase di valutazione esclusivamente scientifica della ricerca (ossia valutazione della metodologia, del campione statistico, della rilevanza statistica.) e una seconda fase di valutazione etica, dedicata alla considerazione del consenso informato, del reclutamento dei partecipanti, della gratuità, della protezione dei dati, della competenza del personale della ricerca, della adeguatezza dei luoghi della sperimentazione, dei campioni biologici. Anche gli aspetti scientifici della ricerca sono il primo requisito di eticità: una ricerca non giustificata scientificamente non è eticamente accettabile. La valutazione degli aspetti scientifici è cruciale per la protezione dei partecipanti sul piano dei benefici possibili e dei rischi. In particolare le ricerche su soggetti particolarmente vulnerabili (bambini, persone incapaci, persone con malattie mentali, malati in condizione di emergenza) esigono una valutazione etica multidisciplinare e indipendente. L'EGE dichiara di essere "profondamente preoccupato che ogni riferimento alla nozione di 'comitati etici' sparirà dalla cornice normativa europea sulla sperimentazione e mette in dubbio la validità della omissione di un meccanismo accettato globalmente per la salvaguardia dei diritti dei partecipanti alla ricerca e degli stessi ricercatori". L'EGE ritiene che la revisione etica non sia un ostacolo alla competizione, ma la condizione necessaria per la immissione sul mercato di farmaci, in conformità con le buone pratiche cliniche. Il fatto che la bozza di regolamento restringesse il tempo per la valutazione etica (a 10 giorni), oltre ad essere irrealistico, portava con sé l'idea che i comitati etici rallentino la sperimentazione. In verità, sottolinea l'EGE, essi sono la condizione del miglioramento della ricerca: al contrario dovrebbero essere adeguatamente finanziati, provvedendo anche ad una adeguata formazione dei componenti.

L'EGE dunque richiede che “sia prevista esplicitamente la valutazione delle proposte dei comitati etici per la sperimentazione per la protezione dei diritti dei partecipanti alla ricerca”.

Il CNB si è espresso anche dopo la approvazione del regolamento con una *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 per uso umano*, 25 settembre 2015. Il Comitato osserva che il Regolamento all'art. 4 stabilisce che “una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica”, ove la prima e la seconda non sono separabili: gli aspetti scientifici sono 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 gli aspetti etici hanno anche una rilevanza scientifica. Pertanto il CNB “riafferma con forza l'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”. Lo stretto collegamento fra dimensione scientifica ed etica auspicato deve essere confermato dalla composizione necessariamente interdisciplinare del comitato etico di riferimento e di coordinamento e dei comitati etici territoriali e/o settoriali i cui membri, devono possedere competenze scientifiche, etiche e giuridiche.

Il Regolamento, all'art. 8 (“Decisione sulla sperimentazione clinica”), prevede “un'unica decisione” nazionale. Tale previsione ha riaperto anche il dibattito sulla riduzione del numero di comitati etici. Molte le ipotesi in discussione: la centralizzazione in un unico Comitato Etico Nazionale che valuti tutte le sperimentazioni cliniche condotte in Italia, una struttura nazionale suddivisa in sezioni per aree terapeutiche, oppure una assegnazione di un Comitato a ciascuna regione. La legge 11 gennaio 2018 n. 3 prevede un'ulteriore riduzione nel numero dei comitati etici, fissando un limite temporale di sessanta giorni dall'entrata in vigore della legge (15 febbraio 2018), con decreto del Ministro della Salute per la individuazione di “comitati etici territoriali fino a un numero massimo di quaranta” e “comitati etici a valenza nazionale nel numero massimo di tre, di cui uno ri-

servato alla sperimentazione in ambito pediatrico”. Ma tali decreti, ad oggi, non sono mai stati attuati. Con il decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52 *Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano*, ai sensi dell’articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3, sono state attuate alcune deleghe al Governo.

Le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, anche a basso livello di intervento, è consentita con la cessione dei relativi dati e dei risultati della sperimentazione a fini registrativi. Con la nuova norma è obbligo del promotore o del cessionario, in caso di uso a fini registrativi, di sostenere e rimborsare le spese dirette e indirette connesse alla sperimentazione. Con decreto del Ministro della Salute del 31 ottobre 2019, sono stabilite misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a individuare le modalità di coordinamento tra i promotori, pubblici e privati, nell’ambito della medesima sperimentazione clinica o studio clinico, anche al fine di acquisire informazioni a seguito dell’immissione in commercio dei medicinali. Con il medesimo decreto sono introdotti criteri per identificare le tipologie e i requisiti delle sperimentazioni senza scopo di lucro e le sperimentazioni con collaborazione tra promotori pubblici e privati, oltre che per disciplinare le modalità di cessione dei dati relativi alla sperimentazione al promotore e la loro utilizzazione a fini di registrazione. Il decreto prevede anche che con provvedimento dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si individuino le modalità per tutelare l’indipendenza della sperimentazione clinica ea garantire l’assenza di conflitti di interesse.

Il futuro dei comitati etici è pertanto incerto. L’attuazione del Regolamento (UE) 536/2014 impone una organizzazione efficiente dei comitati etici; la riduzione dei comitati etici territoriali è difficile e comporterebbe da un lato un aumento di lavoro per i pochi comitati che rimangono, dall’altro la perdita di competenze per i comitati soppressi, che potrebbero essere mantenuti per la valutazione di studi osservazionali, studi con materiale biologico di origine umana, usi compassionevoli. Inoltre, il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, istituito ai sensi dell’art. 2 della legge 11 gennaio 2018, n. 3, dovrebbe essere strutturato in modo adeguato (in termini di risorse, composizione) per svolgere il suo ruolo. Un disegno di legge

per la riforma del Centro di Coordinamento è stata depositata alla Camera dei Deputati. Si prevede nel 2020 l'applicazione del Regolamento (UE) 536/2014, con la funzionalità del portale e della base dati europea per le sperimentazioni cliniche e il Regolamento (EU) 2017/745 sui dispositivi medici.

## 2. *La valutazione della sperimentazione farmacologica: il ruolo del comitato etico*

Al momento in Italia non è possibile condurre alcuna sperimentazione medica su soggetti umani senza l'approvazione di un Comitato etico, con la valutazione scientifica, etica e giuridica.

I comitati etici per la sperimentazione clinica<sup>5</sup> sono composti da esperti nell'ambito medico, etico e giuridico<sup>6</sup>. Compito dei comitati per la valutazione della sperimentazione è l'analisi e la discussione dei protocolli al fine di tutelare la salute e il benessere dei pazienti, secondo i valori e principi etici e in modo conforme alle normative internazionali e nazionali. Il comitato deve essere indipendente rispetto alla struttura di appartenenza e i membri devono sempre dichiarare eventuali conflitti di interesse, al momento della valutazione.

La finalità della sperimentazione è in sé buona, in quanto mira al miglioramento delle condizioni di salute e di benessere dell'uomo, ma va adeguatamente giustificata in rapporto alla tutela degli interessi e dei diritti fondamentali del soggetto della sperimentazione. L'incertezza costitutiva nell'ambito della sperimentazione (sperimentare significa 'provare' o 'mettere alla prova'), la difficoltà a quantificare e prevedere a priori i risultati della ricerca, rendono questa pratica carica di elementi di problematicità che esigono un'adeguata riflessione morale e giuridica<sup>7</sup>.

<sup>5</sup> Cfr. CNB, *Orientamenti per i comitati etici in Italia* (13 luglio 2001); *I comitati etici in Italia: problematiche recenti* (18 aprile 1997); *I comitati etici* (27 febbraio 1992).

<sup>6</sup> I comitati sono composti da almeno due clinici, un medico di medicina generale, un biostatistico, un farmacologo, un esperto di materia giuridico-assicurativa o un medico legale, un rappresentante del settore infermieristico, un rappresentante del volontariato, un farmacista, il direttore sanitario (il direttore scientifico negli IRCCS).

<sup>7</sup> CNB, *La sperimentazione dei farmaci*, 1992.

Tra tecno-scientismo radicale d'impronta libertaria e utilitaristica che spinge verso la sperimentazione 'ad ogni costo' e anti-scientismo estremo che blocca e ostacola ogni ricerca<sup>8</sup>, la riflessione bioetica ha consolidato negli ultimi decenni una riflessione critica bilanciata sui limiti di liceità della sperimentazione sull'uomo. Pur nell'ambito di un pluralismo morale costitutivo nel dibattito bioetico che continua a sollevare discussioni teoretiche e diverse interpretazioni pratiche, la riflessione sulla sperimentazione sull'uomo ha maturato alcune linee comuni che hanno consentito il configurarsi di una cornice normativa di riferimento internazionale e nazionale. Nel contesto di tale cornice normativa, seppur con alcune distinzioni, emergono principi e criteri generali etici condivisi, ritenuti di specifica importanza nel contesto della sperimentazione sull'uomo. Tali principi e criteri guidano la valutazione etica della ricerca scientifica, con carattere di vincolatività, nel contesto dei comitati etici per la sperimentazione farmacologica<sup>9</sup>.

Innanzitutto il primo elemento riguarda la rilevanza scientifica della ricerca e la correttezza metodologica dello studio. Va valutato il "razionale" della ricerca e la *qualità* delle sperimentazioni: se la sperimentazione non è scientificamente valida, non è eticamente giustificabile. La validità scientifica dello studio va considerata in base alla correttezza metodologica del disegno della ricerca (la considerazione statistica del campione, l'analisi della fase di studio di sicurezza e efficacia, il rigore della metodologia), alla competenza del ricercatore, alla considerazione dei dati ottenuti dalla sperimentazione pre-clinica sugli animali sulla base della letteratura scientifica esistente. Una particolare attenzione va posta sulla giustificazione scientifica dei criteri di inclusione e di esclusione dalla ricerca, considerando che a volte, per pazienti che non hanno alternative terapeutiche, la partecipazione alla sperimentazione costituisce un'opportunità da cui sarebbe eticamente riprovevole escluderli.

In secondo luogo è indispensabile una valutazione ragionevole della proporzionalità di principio tra rischi attendibili e benefici prevedi-

<sup>8</sup> Cfr. L. PALAZZANI, *Dalla bio-etica alla tecno-etica: sfide etiche al diritto*, Giappichelli, Torino 2017.

<sup>9</sup> Cfr. L. D'AVACK, *Il potere sul corpo. Limiti etici e giuridici*, Giappichelli, Torino 2015.



bili non altrimenti ottenibili. Ogni studio clinico o protocollo di sperimentazione esige una ponderazione oggettiva della proporzione del rapporto rischi/benefici. Ciò significa che anche se un soggetto fosse disponibile ad assumersi rischi irragionevoli, la sperimentazione non potrebbe essere autorizzata sul piano etico. Bisogna tenere conto che i rischi sono sempre riferiti al soggetto della sperimentazione, mentre i benefici possono riguardare direttamente il soggetto o indirettamente il soggetto e direttamente la generalità dei soggetti che sono o saranno affetti dalla medesima patologia o anche la società in generale. La diversa declinazione del rapporto tra rischi e benefici, in funzione della fase della sperimentazione, deve essere dettagliatamente spiegata ai partecipanti, affinché ne siano pienamente consapevoli. Il significato etico della sperimentazione è la partecipazione del soggetto alla ricerca scientifica, nella incertezza dei risultati, con un gesto che non sempre ha benefici personali, ma spesso solo benefici per altri, esprimendo solidarietà e altruismo nei confronti di altri malati che potranno essere curati possibilmente ed auspicabilmente nel futuro grazie alle scoperte rese possibili dalla ricerca. Particolarmente problematico è il coinvolgimento di volontari sani nella ricerca con rischi alti (ad es. l'esposizione a radiazioni, il ricorso a stimolazione elettrica o a stimolazione magnetica transcranica) a fronte di nessun beneficio: in taluni casi, quando il ricercatore non è certo della piena consapevolezza del soggetto e quando il rapporto benefici e rischi è sproporzionato, il ricercatore stesso non dovrebbe proporre la partecipazione allo studio.

Emerge l'esigenza etica di escludere che l'accesso in una sperimentazione possa privare un paziente del "migliore standard terapeutico" disponibile<sup>10</sup>. L'accesso alla sperimentazione, dati i rischi per il soggetto, dovrebbe offrirgli un'opportunità superiore rispetto alla terapia standard: in questo senso risultano eticamente problematici gli studi di non inferiorità (che ricercano farmaci che non sono inferiori alla terapia standard), ma gli studi dovrebbero sempre essere di superiorità, alla ricerca di un risultato terapeutico più efficace di quelli esistenti. Solo in questo modo è garantito un livello di tutela almeno pari a quello garantito dalla terapia esistente. Ciò in particolare negli

<sup>10</sup> CNB, *Problemi bioetici nella sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità*, 2009.

studi di randomizzazione, dove i soggetti vengono inseriti casualmente in un braccio di sperimentazione oppure in un altro. È eticamente problematico che la sperimentazione, nel valutare l'efficacia di una risorsa nuova (in senso lato), privi i soggetti arruolati dell'accesso a mezzi terapeutici disponibili e validati.

Un elemento di particolare problematicità è l'uso del placebo<sup>11</sup>, ossia di farmaci 'finti': tale metodo, spesso proposto dagli sperimentatori per ridurre i tempi della sperimentazione e renderla più efficace ed efficiente, è eticamente inaccettabile se sono disponibili trattamenti efficaci (di cui i soggetti verrebbero privati, per la sperimentazione) oppure se l'uso del placebo comporta sofferenza, prolungamento di malattia o rischio aumentato. Si discute dell'eticità del ricorso frequente a sperimentazioni con gruppi di controllo; si discute sulla possibilità di aumentare le valutazioni retrospettive, migliorando anche le modalità di archiviazione dei dati clinici.

Durante le fasi della sperimentazione, il Comitato etico ha l'obbligo di controllare lo stato di avanzamento delle ricerche, monitorare gli eventi avversi e mantenere rapporti con gli organismi pubblici che per legge devono essere informati dell'esistenza e dello stato degli studi. Questa parte del monitoraggio rappresenta un punto di maggiore criticità per la difficoltà del collegamento con i ricercatori che conducono la sperimentazione. Il Comitato etico locale deve inoltre garantire che il paziente abbia un'adeguata copertura assicurativa, non sia esposto ad alcuna spesa aggiuntiva nel caso decidesse di entrare come volontario in uno studio, che eventuali rimborsi siano ragionevoli e che non vi siano compensi ma sia rispettato il principio di gratuità della partecipazione.

### 3. *La valutazione del consenso informato*

Un ruolo centrale dei comitati etici della sperimentazione è la valutazione dei consensi informati. Il consenso informato è uno strumento con la specifica funzione di assicurare il rapporto medico-paziente: è l'esplicita espressione e autorizzazione da parte del paziente

<sup>11</sup> CNB, *L'uso improprio del placebo*, 2010.

della accettazione (consenso) o rifiuto (dissenso) di trattamenti sperimentali da parte del medico.

Il principio dell'obbligo da parte dello sperimentatore di richiedere ad un soggetto il consenso a partecipare ad uno studio clinico dopo aver fornito circostanziate informazioni sugli scopi e le modalità di esecuzione dello stesso e sui possibili benefici e rischi inerenti alla partecipazione, è stato introdotto nel 1947 dal Codice di Norimberga e discende dalla sentenza che il Tribunale Internazionale emise in quella città il 19 agosto 1947 al termine del processo contro i medici nazisti che avevano eseguito criminali esperimenti nei campi di sterminio su prigionieri di guerra e anche su donne, bambini e persone con disabilità in condizione di totale inconsapevolezza<sup>12</sup>. Tale principio è stato accolto successivamente dalla 18<sup>a</sup> World Medical Assembly tenutasi ad Helsinki nel 1964 nella Dichiarazione di Helsinki (e successive revisioni), che costituisce il codice deontologico del ricercatore. Mentre il Codice di Norimberga lasciava ancora la richiesta del consenso nell'ambito del rapporto deontologico diretto tra paziente e medico, la Dichiarazione di Helsinki ha introdotto per la prima volta il principio della opportunità di una garanzia esterna aggiuntiva fornita da un comitato indipendente, cui spetta il compito di esaminare il protocollo dello studio e di fornire eventualmente commenti e suggerimenti allo sperimentatore. Anche i successivi documenti, dall'elaborazione delle linee guida di pratica clinica del Council for International Organizations of Medical Sciences (*International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, adottate nel 1993 con successive revisioni) alle *Good Clinical Practice* approvate dalla International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use nel 2002 fino a documenti di rilevanza internazionale e comunitaria, con diverso grado di vincolatività (*Carta dei diritti fondamentali dell'UE*, 2000, art. 3; Consiglio d'Europa, *Convention on Human Rights and Biomedicine*, 1997, art. 5 e *Additional Protocol concerning Biomedical Research*, 2004; Unesco, *Uni-*

<sup>12</sup> R.R. FADEN, T.L. BEAUCHAMP, *A history and theory of informed consent*, Oxford University Press, New York 1986; R.R. FADEN, T.L. BEAUCHAMP, *The concept of informed consent*, in T.L. BEAUCHAMP, L. WALTERS, J.P. KAHN & A.C. MASTROIANNI (eds.), *Contemporary issues in bioethics*, Wadsworth, London 2013.

*versal Declaration on Bioethics and Human Rights*, 2005; il *Regolamento dell'Unione Europea* n. 536/2014), che costituiscono oggi il principale riferimento normativo per la sperimentazione sull'uomo, fanno esplicito riferimento al consenso informato.

Quando si fa riferimento al consenso informato, generalmente, si pensa ad un documento redatto per iscritto che presuppone e implica una precisa modalità di rapporto tra medico/ricercatore e paziente: il medico ha il dovere di informare il paziente sul trattamento sperimentale; il paziente ha il diritto di essere informato e di esprimere (o non esprimere) il consenso all'atto medico<sup>13</sup>. L'informazione è la condizione di possibilità strutturale del consenso. Il consenso, a sua volta, è la condizione di possibilità strutturale della sperimentazione: senza il consenso e contro il consenso il medico non può sperimentare. La esigenza etica del consenso informato nasce, per evitare che la scienza sia 'contro' l'uomo, e che l'uomo sia usato solo come mezzo e non anche come fine e non sia rispettato nella sua dignità.

Il consenso informato segna un passaggio da un modello di medicina 'paternalista' ad un modello che valorizza l'autonomia del paziente. Il paternalismo era un modello autoritario di medicina che considerava il medico, quale depositario del sapere, in una posizione di dominio rispetto al paziente. Secondo questa prospettiva, il medico decideva 'per' il paziente, imponendo la sua volontà senza offrire spiegazione, senza ascoltare le esigenze e i desideri del paziente, ignorando le inclinazioni e le percezioni soggettive. Si tratta di un modello che è criticato nella convinzione che per quanto il medico debba agire per il bene del paziente, questo non sia un mero strumento passivo, bensì un soggetto attivo che debba partecipare ed essere coinvolto in modo pienamente consapevole nella decisione.

Al modello paternalista si contrappone il modello 'contrattuale' che considera medico e paziente quali agenti morali e liberi contraenti. In questa prospettiva il medico deve informare il paziente in modo dettagliato e neutrale, limitandosi a presentare le diverse opzioni alternative, lasciando l'autonomia di scelta al paziente o aiutandolo, semmai, ad interpretare la migliore scelta coerente con i propri con-

<sup>13</sup> Se nel consenso informato alla pratica clinica si prevede anche il diritto a non essere informato, nell'ambito della sperimentazione tale diritto non sussiste.

vincimenti (tutti ritenuti, in modo equivalente, accettabili). Si tratta di un modello impersonale, finendo con il rovesciare il paternalismo, attribuendo una prevalenza alla volontà del paziente e riducendo il medico a passivo esecutore delle altrui volontà. La medicina contrattuale ripropone, in questo senso, un modello unilaterale e gerarchico (analogamente al paternalismo), rovesciandone le parti. Secondo la visione contrattualista, il consenso è inteso quale procedura meramente formale di registrazione dell'autodeterminazione del paziente (quale essa sia).

Questa visione del consenso informato è stata oggetto di critiche incentrate da un lato sul presupposto ritenuto non reale della simmetria tra medico e paziente o della astratta condizione di piena lucidità e autoreferenzialità del paziente nella decisione, dall'altro lato sulla inevitabile tendenza alla deresponsabilizzazione terapeutica del medico e alla deriva verso una medicina detta "difensiva o difensivista". In questa direzione si introdurrebbe un cambiamento di significato del consenso informato rispetto al senso originario, portando il medico/ricercatore ad agire o a non agire per il proprio interesse e non nell'interesse del paziente, al fine di prevenire accuse di *malpractice* e conseguenti sanzioni giuridiche.

In contrapposizione alla medicina paternalista e contrattualista, emergono diversi orientamenti di pensiero che ritengono indispensabile, proprio nel consenso informato, la dimensione dialogica e relazionale, riconoscendo – seppur nella asimmetria costitutiva del paziente nei confronti del medico, data la posizione di incompetenza scientifica e vulnerabilità nella malattia – una 'alleanza terapeutica' o 'relazione terapeutica' che si delinea nell'incontro personale e nell'impegno comune finalizzato alla cura della salute.

Secondo il modello relazionale della alleanza terapeutica, l'informazione non si esaurisce nella descrizione dei fatti, ma si integra con la consulenza che sollecita il paziente alla presa di coscienza dei problemi, alla elaborazione di una scelta ragionata e non emotiva, favorendo un processo di decisione attraverso il dialogo quale interazione dialettica e comunicativa. È il modello che mette al centro il paziente come persona, considerato nella sua dignità in sé e il dovere etico oltre che deontologico del medico di curare e prendersi cura del malato nella sua fragilità, in modo particolare proprio nell'ambito della sperimentazione, nel contesto dello sviluppo della ricerca scientifica,

data la condizione di incertezza nel bilanciamento benefici/rischi. È in questo contesto che riemerge con forza la rilevanza bioetica del paradigma ippocratico: si tratta di prendere coscienza che la relazionalità con il paziente è strutturalmente parte dell'atto medico e della stessa sperimentazione<sup>14</sup>.

L'individuo, persona sana o malata, uomo o donna, adulto o minore, di qualsiasi appartenenza culturale o concezione religiosa, che partecipa liberamente ad una ricerca, non è un oggetto manipolato o usato come strumento per realizzare dei fini che gli sono estranei. Il paziente deve sempre essere considerato un soggetto che coopera in modo consapevole e solidaristico al miglioramento di una terapia medica e all'affermazione della conoscenza scientifica che avrà possibili vantaggi futuri per l'uomo.

In questo senso, il consenso informato è dunque un requisito etico fondamentale nella sperimentazione, che esprime da un lato la responsabilità terapeutica del ricercatore nei confronti del soggetto e dall'altra si traduce in una più ampia partecipazione del paziente alle decisioni che lo riguardano. Non può e non deve essere ridotto ad un "modulo" da predisporre in modo indifferente da parte del ricercatore e da "firmare" frettolosamente da parte del soggetto per adempiere requisiti di ordine meramente burocratico. Una moduliistica del genere, pure se redatta con accuratezza, non potrebbe mai coprire tutte le imprevedibili situazioni della realtà sperimentale-clinica e rischia di proceduralizzare in modo impersonale il rapporto e di distorcere il significato costitutivo relazionale e interpersonale del consenso informato finalizzato alla tutela della salute del soggetto.

Nell'ambito della riflessione bioetica, sia della discussione scientifica che delle deliberazioni nel contesto di comitati di bioetica internazionali, europei e nazionali, si sono maturate e si stanno maturando in modo esplicito alcuni 'requisiti etici' che delineano in modo più preciso le condizioni per una realizzazione concreta del consenso informato maggiormente in linea con il significato originario autentico nel contesto relazionale-dialogico<sup>15</sup>. La presenza del consenso

<sup>14</sup> CNB, *Informazione e consenso all'atto medico*, 1992.

<sup>15</sup> J.W. BERG, P.S. APPELBAUM, C.W. LIDZ, A. MEISEL, *Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice*, Oxford University Press, New York 2001; P.J. CANDILIS, C.W. LIDZ, *Advances in informed consent research*. In *The Ethics of Consent*:

informato del paziente non è sufficiente a rendere «etico» di per sé uno studio<sup>16</sup>, ma sono necessari alcuni requisiti che rendono il consenso etico<sup>17</sup>.

L'informazione da parte del medico/ricercatore e dell'equipe sanitaria (sulle finalità dello studio, sulla metodologia, sui rischi e benefici, sulle alternative, sulla revocabilità del consenso, sulla tutela della privacy) deve essere *corretta ed esauriente* sul piano scientifico e tecnico e al tempo stesso divulgativa e comprensibile, senza divenire troppo superficiale. Da un lato l'eccessivo tecnicismo e dall'altro la eccessiva semplificazione, non consentono al soggetto una appropriata comprensione.

L'informazione non deve essere soltanto una trasmissione tecnica e fredda di dati e notizie in modo dettagliato, ma deve colmare la inevitabile differenza di conoscenze tra ricercatore e partecipante alla ricerca, ponendo il soggetto nella condizione non solo di recepire le informazioni, ma anche di ampliare la sua conoscenza e di acquisire consapevolezza. In questo senso la informazione è e deve essere anche un *processo dinamico* di comunicazione interpersonale, che si realizza in una modalità di interazione tra medico e paziente, non riducibile ad un solo incontro ma realizzabile in un rapporto regolare, costante e continuo, sollecitato dal medico e richiesto dal paziente, al fine di creare un rapporto di fiducia idoneo ad agevolare la comunicazione. Le informazioni raramente potranno essere fornite in maniera compiuta in un solo incontro. Soprattutto se la ricerca continua in direzioni diverse è indispensabile una molteplicità di incontri.

La comunicazione deve anche essere *umanamente sensibile*, etica-

*Theory and Practice*, in (F.G. Miller, A. Wertheimer, Oxford University Press, New York 2010; J. KLEINIG, *The nature of consent*, in *The Ethics of Consent*, F.G. Miller, A. Wertheimer (eds.), Oxford University Press, New York 2010; N.C. MANSON, O. O'NEILL, *Rethinking Informed Consent in Bioethics*, Cambridge University Press, Cambridge 2007.

<sup>16</sup> President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research, *Making Health Care Decisions: A Report on the Ethical and Legal Implications of Informed Consent in the Patient-Practitioner Relationship*, Washington, D.C., 1982.

<sup>17</sup> C. GRADY, *Enduring and emerging challenges of informed consent*, in "The England Journal of Medicine", 2015, 26, pp. 855-862.

mente consapevole di fronte a soggetti malati, che affrontano incertezze e rischi nella partecipazione alla ricerca. La informazione esige una significativa comprensione dei vissuti, delle speranze e delle paure di chi soffre e perciò richiede che il medico possieda e coltivi alcune qualità o virtù umane empatiche (capacità d'ascolto e di dialogo, sensibilità psicologica) che gli consentano di adempiere ai suoi doveri professionali con una speciale attenzione per il soggetto, che deve essere messo sempre al centro.

Il consenso informato non deve ridursi ad un modulo standard con poche variazioni a seconda del contesto, ma dovrebbe essere pensato in modo appropriato (*tailored consent*) rispetto alle diverse *esigenze specifiche* dei pazienti e soggetti, o almeno di gruppi omogenei di pazienti. La teoria della “reasonable person standard”<sup>18</sup> (distinta dalla pratica professionale e dello standard soggettivo del paziente), ossia del presupporre una persona ragionevole standard come modello utile adattabile alla circostanze prevalenti in cui si può trovare una persona ragionevole, risulta difficile da applicare in situazioni specifiche di particolare vulnerabilità o di differenza culturale<sup>19</sup>. Vi è sempre più consapevolezza, nella riflessione bioetica e biogiuridica, della esigenza di una specifica attenzione da porre alla differenziazione dei soggetti in base all'età (minori, anziani), al sesso (uomini, donne in condizione di fertilità, gravidanza, allattamento), alle etnie (in funzione della diversità culturale e/o religiosa), alla condizioni di consapevolezza in relazione a patologie che compromettono la coscienza (es. persone affette da demenza), alle condizioni di emergenza.

È necessario contemperare il diritto del soggetto a conoscere cosa la partecipazione comporti in benefici e rischi potenziali con la quantità delle conoscenze disponibili (che è spesso scarsa nelle fasi iniziali di sviluppo del nuovo farmaco) e con la *reale possibilità di comprensione* da parte del paziente, con l'obiettivo di non creare nel sog-

<sup>18</sup> J.D. MORENO, A.L. CAPLAN, R.P. WOLPE, *Informed consent*. In R. CHADWICK (Ed.), *Encyclopedia of applied ethics* (Vol. 2, pp. 687–697). London/ Sydney/New York: Academic 1998.

<sup>19</sup> L. PALAZZANI (a cura di), *Special Issue on iConsent - Improving the Guidelines for Informed Consent, Including Vulnerable Populations, Under a Gender Perspective*, in “BioLaw Journal-Rivista di BioDiritto”, Special Issue 1/2019, pp. 154. ISSN 2284-4503.



getto ingiustificate e eccessive/irragionevoli aspettative o inutili ansie e timori, non commisurati ai benefici e ai rischi reali.

Le informazioni non devono essere né eccessive né minimali, ma sufficienti per il paziente, ma soprattutto devono essere *effettivamente comprese*. L'informazione comunicata al soggetto deve renderlo consapevole del significato della sperimentazione e che cosa comporta tale partecipazione (anche in termini di impegno e di responsabilità) e attestare la presa di coscienza critica dei potenziali/possibili benefici e rischi, oltre che delle possibili conseguenze della non partecipazione. Va anche considerato che la comprensione coinvolge non solo la dimensione razionale e intellettuale, ma anche quella emotiva, connessa al vissuto psicologico individuale strettamente correlato alla patologia. L'appropriatezza e adeguatezza dell'informazione andrà valutato *caso per caso*, in base al contesto esistenziale, sociale e culturale e sociale. La minore età, una malattia fisica e/o mentale, una condizione sociale-culturale possono incidere sulla concreta capacità e attitudine a prendere una determinata decisione. La competenza decisionale di un soggetto va dunque verificata in modo individuale, prima, durante e dopo una decisione relativa alla sperimentazione ritenuta significativa, in particolare proprio le sperimentazioni con maggiori rischi e incertezze. Al fine di riconoscere la capacità di un soggetto, è importante l'esame delle modalità con cui avviene il processo deliberativo. In forza di tale criterio occorre accertare se il soggetto sia in grado di comunicare con i curanti, dia segni esteriori di avere compreso l'informazione e d'esser pronto a decidere, intenda le alternative e ne capisca la natura (alternative che dovranno essere prospettate senza che su di esse pesi il condizionamento dell'operatore), dia risposte dotate di coerenza, persista nelle conclusioni espresse.

La informazione deve essere fornita *in un luogo adeguato per la comunicazione e al soggetto deve essere lasciato tempo adeguato* e sufficiente per riflettere sui contenuti delle informazioni e decidere se partecipare allo studio, quando non esistano situazioni di urgenza. Il consenso informato in questo senso dovrebbe anche divenire luogo e tempo di comunicazione ed educazione del paziente alla assunzione di scelte consapevoli e responsabili nei confronti della propria salute e della salute collettiva. Il soggetto deve essere nelle condizioni fisico-psichico-sociali e culturali per poter decidere in modo consapevole e personale.

Perché il consenso informato sia valido, deve esprimersi con volontà, per quanto possibile, *libera*. La libertà con cui un soggetto aderisce ad una proposta di entrare in una sperimentazione può subire influenze e pressioni esterne, e talora vere e proprie coercizioni, dirette o indirette, provenienti dal contesto familiare o sociale, dalle strutture, dai ricercatori, dagli sponsor, anche mediante forme di incentivazione. Una delle forme di incentivazione diretta può essere data dal pagamento o compenso per il rischio assunto: si tratta di una modalità non eticamente accettabile, perché renderebbe l'adesione alla ricerca non autentica, ma strumentale al profitto. Anche la stessa affermazione che chi partecipa allo studio riceverà maggiori attenzioni dal medico o ricercatore e migliori opportunità di considerazione/cura, costituisce un 'incentivo indiretto', soprattutto nei confronti di persone vulnerabili, quali i minori, le donne in gravidanza, le persone immigrate. Al fine di garantire la libera volontarietà della partecipazione è indispensabile escludere tra sperimentatore e paziente rapporti di dipendenza o gerarchici tali da costituire un possibile elemento di coercizione psicologica. Non si può negare tuttavia che un paziente sia in condizione di forte dipendenza psicologica dal medico che lo cura: da questi il paziente si attende la guarigione o comunque un sollievo alle proprie sofferenze. Di fronte alla richiesta di partecipare ad uno studio è inevitabile che nel paziente possa nascere il timore di contrariare con un rifiuto colui che è responsabile della sua salute e che pertanto il paziente si senta in qualche modo obbligato ad accettare. In effetti, indagini svolte su pazienti che avevano partecipato a sperimentazioni cliniche avevano mostrato che il timore di dispiacere al curante, o comunque la fiducia nelle proposte da questi provenienti, avevano costituito un fattore determinante nell'accezione a partecipare in un numero molto elevato di casi, mentre la reale comprensione dello studio era scarsa o comunque aveva pesato assai poco sulla decisione. Resta incontrovertibile quindi che nell'ottenimento di un valido consenso informato, un corretto e trasparente rapporto tra paziente e medico-sperimentatore rimanga l'elemento basilare. È possibile che il medico rivesta un duplice ruolo: di curante e di sperimentatore, con la conseguente possibilità di conflitto tra obblighi etici, quello di trattare il proprio paziente con le cure che considera più appropriate e quello di operare con correttezza metodologica e scientifica, allo scopo di contribuire al progresso delle cono-

scenze. Nessun medico dovrebbe accettare di partecipare ad una sperimentazione in cui venisse richiesto di somministrare un trattamento che egli ritenesse dannoso. Un medico dovrebbe immediatamente sospendere uno studio se maturasse la convinzione che è dannoso per il paziente<sup>20</sup>.

Va comunque sempre *esplicitata la revocabilità del consenso* senza alcuna conseguenza nell'ambito delle cure del paziente e la possibile interruzione della sperimentazione da parte di giustificati motivi dello sperimentatore. Lo sperimentatore non deve dimenticare che l'integrità personale e il benessere dei soggetti in studio rimangono la sua responsabilità principale. La responsabilità del ricercatore deve essere proporzionata al rischio della ricerca. Gli obblighi dello sperimentatore nei riguardi del paziente non si esauriscono tuttavia nella informazione e nell'ottenimento del consenso. Egli dovrà anche, in modo regolare e continuativo, portare a conoscenza del soggetto dati e fatti di cui venga a conoscenza durante il corso dello studio, i quali potrebbero modificare la disponibilità del soggetto a continuare a partecipare (ad esempio: risultati di prove tossicologiche, eventi avversi importanti, effetti terapeutici dubbi).

Nel consenso informato vanno esplicitati *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. La partecipazione alla ricerca deve essere compresa come un impegno da parte del partecipante che, pur nella possibilità di revoca, obbliga il partecipante a rispettare le condizioni della ricerca, la lealtà nei confronti del ricercatore. La possibilità della interruzione della ricerca da parte del ricercatore deve essere esplicitata e spiegata.

Nel momento quindi in cui il rapporto tra medico e paziente assume anche finalità di interesse generale che trascendono i vantaggi

<sup>20</sup> Particolarmente complessa è la scelta di randomizzazione; questa modalità di sperimentazione sembra infatti incompatibile con la possibilità di fornire al paziente una informazione completa e quindi di acquisire un consenso informato. La questione diventa ancora più difficile nel caso di confronto con placebo, che peraltro viene considerato di importanza cruciale per la valutazione dell'effetto farmacologico.

del singolo è inevitabile avvertire l'esigenza di una garanzia esterna, pubblica, costituita da un terzo attore imparziale che si faccia espressione e garante del comportamento del medico nei confronti del paziente e del consenso della società. Si tratta del concetto del "rinnovo del consenso" che si esprime la sorveglianza che il comitato etico deve esercitare sull'andamento dello studio per verificare che il giudizio di eticità e fattibilità dato all'inizio non subisca modificazioni durante lo svolgimento.

Il ricorso alla firma del paziente o a quella di uno o due testimoni e alla approvazione del materiale informativo da parte del comitato etico rappresentano strumenti che dovrebbero dare pubblica garanzia che un giusto equilibrio tra i fattori menzionati sia stato raggiunto. Va sempre data al soggetto una copia del consenso informato.

#### 4. *La valutazione dei consensi informati per i campioni biologici e la riservatezza dei dati*

I progetti di ricerca o sperimentazione in ambito medico utilizzano sempre più frequentemente banche di materiali biologici umani. Dato il rapido ed inarrestabile sviluppo delle conoscenze nell'ambito genetico è particolarmente rilevante per gli scienziati disporre di materiale biologico e genetico umano (in particolare di ampie casistiche che consentano di studiare i fattori di variabilità) al fine di proseguire nelle ricerche e nelle sperimentazioni, per poter scoprire nuovi farmaci, nuove modalità diagnostiche e possibilità preventive e terapeutiche. Al tempo stesso, emerge l'importanza di riflettere eticamente sui limiti di liceità dell'uso del materiale biologico umano alla luce dei valori in gioco (il progresso della scienza, la dignità del corpo e delle sue parti, l'identità personale, il bene collettivo). I campioni biologici e genetici sono parti staccate fattualmente dal corpo umano, ma strettamente correlate sul piano informativo all'identità del soggetto da cui provengono<sup>21</sup>.

In questo senso il ricercatore deve presentarsi in modo trasparente al paziente esplicitando le modalità e finalità dell'uso del campione,

<sup>21</sup> L. EUSEBI (a cura di), *Biobanche. Aspetti scientifici ed etico-giuridici*, Vita e Pensiero, Milano, 2014.

facendo una chiara distinzione tra ricerca e applicazioni terapeutiche. La trasparenza è la condizione indispensabile per ottenere la fiducia da parte del donatore. L'informazione deve riguardare i luoghi, i tempi e i possibili percorsi della ricerca, pur lasciando una flessibilità, garantita da una connessione diretta con la ricerca iniziale. Vi sono diversi possibili consensi informati per i campioni biologici.

Il *consenso specifico o ristretto* consente un maggiore controllo sul campione, sul tipo di ricerca, sui luoghi e tempi di conservazione del materiale, ma ostacola taluni percorsi e possibili sviluppi della ricerca stessa. Nel consenso delimitato, ogni modificazione del percorso esige la richiesta di un nuovo consenso, con il rischio di eccesso di burocratizzazione e proceduralizzazione della ricerca; inoltre il consenso ristretto confina l'uso del campione per ricerche delimitate sia negli scopi che nella numerosità dei casi coinvolti. L'opzione per un *consenso ampio o generico*, lasciando indeterminate le tipologie e indefiniti i tempi, favorisce la libertà della ricerca, anche indirettamente correlata alla ricerca originaria, al prezzo della rinuncia al controllo individuale. La scelta del *consenso parzialmente ristretto*, che consente la ricerca connessa in modo diretto con quanto acconsentito, si presenta come la scelta più equilibrata, in quanto consente un temperamento delle esigenze individuali e sociali. Ciò che, inoltre, dovrebbe essere garantito, in un'ottica dialogica e partecipativa del consenso, è anche la rilevazione di un eventuale dissenso esplicito rispetto a specifiche ricerche, che il donatore rifiuta per ragioni di ordine morale.

Nell'ambito del consenso informato all'uso di campioni biologici, vi è anche la scelta tra *identificabilità/anonimizzazione totale/pseudononimizzazione* o codificazione parziale, che dovrebbe prevedere una spiegazione relativa ai vantaggi/svantaggi di ogni opzione. Da un lato l'identificabilità consente alla ricerca la immediata correlazione tra ricerca/dato clinico, esponendo il soggetto a possibili abusi delle informazioni che lo riguardano; dall'altro lato l'anonimizzazione totale garantisce la privacy, ma impoverisce la ricerca non consentendo il confronto dei campioni con la storia clinica del soggetto annullando anche la possibilità per il soggetto di conoscere i risultati della ricerca stessa in riferimento alla sua condizione personale. La codificazione parziale (con la tracciabilità mediante un codice riservato a disposizione del ricercatore) consente da un lato la tutela della riser-

vatezza del donatore e il diritto di essere informato<sup>22</sup> di ciò che è stato scoperto sulla sua salute nel corso della ricerca; dall'altro lato consente lo sviluppo della ricerca. È questa generalmente il percorso ritenuto più equilibrato, che consente una tutela della ricerca e dei diritti del partecipante.

Va garantita al donatore la possibilità di recedere o accedere ai campioni/dati, e di avere la garanzia di distruggerli materialmente o cancellarli informazionalmente, se lo desidera. La protezione dei dati dovrebbe consentire di evitare il rischio di un possibile uso delle informazioni a fini discriminatori (in ambito assicurativo o lavorativo), minimizzando la possibilità che soggetti interessati diversi dal donatore, i familiari, i ricercatori e la comunità scientifica possano accedere alle informazioni identificabili raccolte e conservate a fini scientifici. Il tema della privacy, o riservatezza dei dati, è un aspetto centrale del consenso; spesso prevede un consenso informato separato, in conformità con la normativa europea della General Data Protection Regulation.

Il donatore deve essere informato sui risultati attesi o possibili risultati inattesi, con riferimento a informazioni genetiche relative alla diagnosi di patologie in atto, alla suscettibilità/predicibilità di eventuali patologie future, con riferimento anche ai familiari. Nel consenso il soggetto deve esprimere la sua disponibilità a conoscere o non conoscere tali informazioni, l'autorizzazione a comunicare o non comunicare i risultati ai familiari. Sarebbe auspicabile che comunque sia lasciata al medico la valutazione discrezionale se e come comunicare al soggetto/familiari eventuali informazioni (anche a prescindere dalla volontà del donatore), in funzione della possibilità di interventi preventivi e/o terapeutici.

Nel caso specifico delle biobanche pediatriche, risulta bioetica-

<sup>22</sup> Il donatore deve essere messo a conoscenza, prima di sottoporsi al prelievo (sia per finalità diagnostiche, che donative), della possibilità di venire a conoscenza di informazioni che riguardano la sua salute/malattia o la prevedibilità/suscettibilità di malattie. Con la precisazione che le analisi genetiche non permettono sempre diagnosi certe o predizioni precise (a causa di falsi positivi o negativi), e che talune patologie rilevate potrebbero essere non curabili o non prevenibili. Anche se la donazione è a fine di ricerca (e non specificamente diagnostico o terapeutico), il ricercatore è tenuto a contattare il donatore in caso rilevasse elementi connessi alle sue condizioni di salute.

mente rilevante che i campioni non siano anonimizzati in modo irreversibile e che il consenso dei genitori o del rappresentante legale non sia ampio e generale, ma specifico e direttamente correlato alla ricerca, a seguito di una informativa completa (le finalità, la durata, i luoghi e le modalità di esecuzione del progetto scientifico nel quale viene impiegato il campione). È importante che i genitori conservino un “controllo” sull’uso che viene fatto del materiale biologico del proprio figlio non essendo il proprio materiale biologico, così da poterne richiedere informative e la stessa distruzione conseguente alla revoca del consenso (distruzione sia dei campioni biologici sia dei dati biografici/clinici associati). Anche per il consenso informato dei campioni biologici sta maturando l’esigenza di un coinvolgimento del minore, in particolare dell’adolescente. Coloro che raggiungono la maggiore età legale debbono avere l’opportunità di dare fin da subito il loro consenso o, se la ricerca già ha avuto inizio, rinnovare, modificare o revocare il consenso all’uso dei loro campioni e dei dati presenti nella biobanca.

Nel contesto delle analisi genetiche è indispensabile una informazione completa ai genitori in relazione alla possibilità di conoscere informazioni inattese non richieste, con possibili implicazioni complesse di carattere personale e familiare. In questo ambito il dibattito è in corso. Sta emergendo la consapevolezza che la discussione sul diritto a sapere/non sapere il risultato delle analisi genetiche effettuate sui campioni biologici di minori nel contesto della sperimentazione, necessita di una riflessione specifica. I genitori devono essere preliminarmente informati, chiamati a comprendere che il loro diritto a non sapere (generalmente riconosciuto nell’ambito della comunicazione dei risultati di test genetici effettuati su adulti) può subire alcune restrizioni in nome del primato dell’interesse del bambino. Essi devono pertanto rendersi disponibili a ricevere eventuali informazioni che possano essere rilevanti sul piano preventivo, diagnostico o terapeutico per i loro figli, anche se ciò potrà provocare ansia e turbamento.

I donatori devono essere informati su eventuali possibili sfruttamenti commerciali del prodotto e devono essere informati di non potere ricevere profitti. È rilevante la predisposizione di un’adeguata informazione e formazione dei cittadini a conoscere il valore scientifico della raccolta di campioni nell’ottica della solidarietà civica.

### 5. *L'etica come risorsa per la ricerca*

La valutazione dell'eticità della ricerca, da parte dei comitati etici, è garanzia della eccellenza al metodo scientifico, della qualità della ricerca. L'etica non è la censura o l'ostacolo alla ricerca, bensì la sua valorizzazione. L'etica della sperimentazione in ambito medico rappresenta l'ambito significativo, dell'incontro fra ricerca, disponibilità ad atteggiamenti solidaristici e impegno per la promozione della dignità umana. La sperimentazione sull'uomo è considerata lecita nella misura in cui si rispetta il primato dell'interesse dell'uomo sul progresso della ricerca scientifica e soprattutto su interessi economici del mercato (di aziende farmaceutiche o sponsor industriali); se condotta in modo corretto e nelle condizioni moralmente accettabili, la sperimentazione sull'uomo non solo è lecita, ma è anche doverosa per il progresso della ricerca scientifica.



# Appendice

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



LA SPERIMENTAZIONE BIOMEDICA PER LA RICERCA  
DI NUOVI TRATTAMENTI TERAPEUTICI NELL'AMBITO  
DELLA PANDEMIA COVID-19: ASPETTI ETICI

22 ottobre 2020

*Presentazione*

Il CNB interviene sul tema della ricerca nel contesto della pandemia Covid-19 focalizzando l'attenzione sulla sperimentazione biomedica per i nuovi trattamenti terapeutici in corso, di particolare importanza in una fase della pandemia in cui si è ancora alla ricerca di un vaccino, analizzando alcune delle più rilevanti problematiche etiche. Il contesto pandemico e la conseguente emergenza sanitaria possono costituire una sfida al rispetto dei consolidati requisiti della sperimentazione biomedica ai fini terapeutici, condivisi dalla comunità internazionale, a causa della urgenza di ottenere risultati.

Il Comitato nel parere ribadisce che, anche nel contesto dell'emergenza pandemica, siano rispettati i criteri scientifici, etici e giuridici generali della sperimentazione clinica, rispettando il criterio di giustizia nella allocazione delle risorse a diversi livelli (prevenzione, diagnosi e cura dei pazienti Covid-19, senza trascurare le ricerche su altre patologie) e gli standard di qualità e validità. Il Comitato identifica la possibilità di accelerazione della ricerca mediante il potenziamento della ricerca traslazionale dal laboratorio al letto del malato, con adeguata informazione al malato sui potenziali rischi.

In particolare, il CNB si sofferma sull'uso *off-label* di farmaci e sulle cure compassionevoli, sottolineando l'esigenza di una chiara comunicazione sui rischi ai pazienti e l'importanza che vada fatto ogni sforzo per procedere secondo i disegni sperimentali ordinari. Inoltre il Comitato ritiene che la sperimentazione finalizzata ai trattamenti terapeutici per Covid-19 debba includere tutti i soggetti, senza alcuna esclusione (pur mantenendo come requisito preliminare un adeguato rapporto rischi/benefici), ritenendo che l'esclusione di persone particolarmente vulnerabili dalla sperimentazione sia contraria al principio di giustizia, in quanto li priva della stessa possibilità di cura oggi, non essendo al momento disponibile alcun trattamento sicuro ed ef-

ficace, ma anche in futuro per una possibile esposizione a rischi. È anche sottolineata la rilevanza e il ruolo della revisione etica da parte dei comitati etici, con particolare riferimento all'esperienza italiana che vede coinvolti l'AIFA, in particolare con la Commissione Tecnico-Scientifica, e il Comitato Etico Unico Nazionale per le sperimentazioni su Covid-19.

Il Comitato analizza anche le trasformazioni del consenso informato per la partecipazione ad una sperimentazione nel contesto emergenziale della pandemia, soffermandosi sulla ricerca sui campioni biologici, sui test genomici e sull'uso dei dati. L'auspicio del Comitato è che, su diversi piani, sia essenziale garantire, nell'ambito della pandemia, la ricerca interdisciplinare, la collaborazione, il coordinamento internazionale e la condivisione dei risultati e dei dati per la salute come bene globale comune.

Il parere si è avvalso di diversi argomenti trattati dai Proff.: Carlo Caltagirone, Cinzia Caporale, Bruno Dallapiccola, Lorenzo d'Avack, Silvio Garattini e Laura Palazzani, che ne ha curato la stesura.

Il Direttore Generale della Prevenzione presso il Ministero della Salute, Prof Giovanni Rezza, è stato audito in occasione della plenaria del 26 giugno 2020.

Il parere è stato approvato all'unanimità dei presenti, con i voti dei Proff.: Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Carlo Caltagirone, Stefano Canestrari, Cinzia Caporale, Carlo Casonato, Francesco D'Agostino, Antonio Da Re, Lorenzo d'Avack, Mario De Curtis, Riccardo Di Segni, Gianpaolo Donzelli, Silvio Garattini, Mariapia Garavaglia, Marianna Gensabella, Laura Palazzani, Tamar Pitch, Lucio Romano, Massimo Sargiacomo, Luca Savarino, Monica Toraldo di Francia e Grazia Zuffa.

Il Dott. Maurizio Benato, componente delegato del Presidente della FNOMCeO, la Dott. Carl Bernasconi, componente delegata del Presidente della FNOVI, il Dott. Amedeo Cesta, componente delegato del Presidente del CNR, il Prof. Carlo Petrini, componente delegato del Presidente dell'ISS, pur non avendo diritto al voto, hanno voluto esprimere la loro adesione al parere.

Hanno espresso successivamente la loro adesioni i membri non presenti alla seduta, i Proff.: Bruno Dallapiccola, Maurizio Mori, Assuntina Morresi, Lucetta Scaraffia (presente alla plenaria, ma assente al momento del voto) e tra i componenti delegati la Prof. Paola Di

Giulio, delegata del Presidente del CSS (presente alla plenaria, ma assente al momento del voto).

La pandemia Covid-19 ha creato e crea una forte spinta alla ricerca biomedica e, in modo specifico, nell'ambito della sperimentazione di nuovi trattamenti, al fine di trovare in tempi rapidi cure sicure ed efficaci. Ad oggi sono state avviate numerose sperimentazioni in ambito terapeutico, alcune delle quali in corso con risultati incoraggianti<sup>1</sup>.

Il contesto pandemico e la conseguente emergenza sanitaria possono tuttavia costituire una sfida al rispetto dei consolidati requisiti scientifici, etici e giuridici della sperimentazione biomedica ai fini terapeutici, condivisi dalla comunità internazionale. L'incertezza che suscita la pandemia sul piano scientifico e sociale e il forte e urgente bisogno di cure potrebbero indurre ricercatori, medici e gli stessi partecipanti alle sperimentazioni ad accelerare impropriamente le ricerche, tuttavia l'urgenza di ottenere risultati non deve compromettere il rispetto di detti requisiti.

Il Comitato pertanto richiama l'attenzione sui seguenti aspetti di rilevanza etica e sociale.

1. Il Comitato ribadisce che, anche nel contesto dell'emergenza pandemica, siano rispettati i criteri etici generali della sperimentazione clinica, definiti anche sul piano della regolamentazione giuridica: la giustificazione scientifica della validità delle sperimentazioni, il bilanciamento dei rischi/benefici e la protezione della salute, della sicurezza e del benessere del paziente, il consenso informato ai trattamenti e all'uso dei campioni biologici, la tutela della privacy e la protezione dei dati, la revisione scientifica-etica di comitati etici indipendenti, la verifica dell'assenza di conflitto di interessi da parte di tutto il personale coinvolto negli studi<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Gli studi per Covid-19 in atto sono: 1972 studi nel mondo, di cui 72 % a scopo terapeutico, 16% a scopo preventivo, 5% per terapie di supporto; 64 studi in Italia, di cui 92% a scopo terapeutico e 8 % a scopo preventivo.

<sup>2</sup> Il quadro normativo internazionale sulla sperimentazione inizia con il *Codice di Norimberga* (1947), attraverso la *Dichiarazione di Helsinki* (1964 e successive revisioni) e l'elaborazione delle linee guida di pratica clinica (Council for International Organizations of Medical Sciences, *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, adottate nel 1993 con successive revisioni; *Good Clinical Practice* approvate dalla International Conference on Harmonisation

2. Il Comitato ribadisce l'importanza del criterio di giustizia nella allocazione delle risorse a diversi livelli. La ricerca nell'ambito della Covid-19 esige un proporzionato intervento nella prevenzione, diagnosi e cura dei pazienti che ne sono affetti, senza tuttavia trascurare le ricerche su altre patologie e l'uso dei fondi per la cura di tutti i pazienti<sup>3</sup>.

3. L'emergenza pandemica può spingere verso un'accelerazione delle sperimentazioni con finalità terapeutiche<sup>4</sup> che, in ogni caso, devono rispettare gli standard scientifici di qualità e validità: non devono essere avviate sperimentazioni senza una valutazione tecnico-scientifica. Va pertanto ribadito che il contesto della pandemia non giustifica in alcun caso sperimentazioni non scientificamente supportate<sup>5</sup>.

4. Il Comitato ritiene che l'esigenza di accelerare le sperimenta-

of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use nel 2002), fino a documenti di rilevanza internazionale e comunitaria, con diverso grado di vincolatività. In particolare, vanno menzionati: Unesco, *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*, 2005; Consiglio d'Europa, *Convention on Human Rights and Biomedicine*, 1997 e *Additional Protocol concerning Biomedical Research*, 2004; il *Regolamento dell'Unione Europea* n. 536/2014 del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE.

<sup>3</sup> È doveroso sottolineare anche che la pandemia sta influenzando in maniera sfavorevole lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche iniziate prima (in alcuni casi) dell'attuale emergenza sanitaria. In un editoriale, la rivista *JAMA* ha richiamato l'attenzione sull'importanza di continuare le sperimentazioni cliniche durante la pandemia (anche adottando strategie alternative di raccolta dei dati) ed ha invitato gli sperimentatori a considerare i risultati in maniera obiettiva, riconoscendo in modo esplicito le incertezze sui risultati, derivanti dalla pandemia (T. R. FLEMING, D. LABRIOLA, J. WITTES, *Conducting Clinical Research During the COVID-19 Pandemic Protecting Scientific Integrity*, in «*JAMA*», 2020 May 28).

<sup>4</sup> WHO, *Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks*, 2016; Nuffield Council on Bioethics, *Research in Global Health Emergencies: Ethical Issues*, 2020. Si veda anche <http://www.enrio.eu/enrio-statement-research-integrity-even-more-important-for-research-during-a-pandemic/>.

<sup>5</sup> A tal fine in Italia è stata incaricata la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA per la revisione di tutti gli studi per la ricerca di terapie per Covid-19. Il parere consultivo della CTS viene recepito dal Comitato etico unico nazionale per Covid-19, il quale, a sua volta, valuta lo studio ed emette un parere unico nazionale. L'art. 40 del decreto legge 8 aprile 2020 n. 23 attribuisce questo ruolo al Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive «Lazzaro Spallanzani» – IRCCS.

zioni, fatto salvo il necessario rispetto dei principi etici, si debba tradurre in un incremento e nel potenziamento della ricerca traslazionale (*from bench to bedside*). Dato che per tradurre i risultati della ricerca preclinica (dal laboratorio, *bench*) in applicazioni cliniche (al letto del malato, *bedside*) i tempi sono a volte troppo lunghi, l'obiettivo della ricerca traslazionale è rendere immediatamente fruibili gli avanzamenti delle conoscenze della ricerca biomedica ad impatto sulla salute, implementando strumenti terapeutici. Tuttavia, potendo questo contesto comportare maggiori rischi per i pazienti, esso dovrà essere oggetto di una comprensibile e specifica informazione al paziente. L'accelerazione comporta il consolidamento del legame tra la ricerca biomedica e la pratica clinica. L'auspicio è che, nel contesto di Covid-19, tali ambiti siano in più stretta interazione. Appare fondamentale al riguardo il ruolo degli Enti di ricerca, delle Università, degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e dell'Istituto Superiore di Sanità, che operano nell'ottica di integrare la ricerca clinica sperimentale con la pratica clinica.

5. Nell'ambito dell'emergenza Covid-19, data la rapida diffusione del SARS-CoV-2, la gravità del quadro clinico in alcuni malati, la mancanza di cure risolutive e l'urgenza di trattamenti per la tutela della salute individuale e sociale, è forte la spinta verso l'uso *off-label* di farmaci<sup>6</sup>, per condizioni cliniche che differiscono da quelle per le quali ne è stata autorizzata la commercializzazione (come secondo la Legge 648/1996), oppure verso l'uso «compassionevole» di farmaci, ancora in fase di sperimentazione che vengono impiegati, sulla base di un protocollo clinico definito o su base nominale per un singolo paziente, al di fuori degli studi clinici già in corso, per pazienti per i quali si reputa vi possa essere un beneficio clinico ma che non hanno avuto la possibilità o non avevano i requisiti per essere inclusi in quegli studi<sup>7</sup> (in Italia è regolamentato dal D.M. 07.09.2017). In entrambe

<sup>6</sup> L'Agenzia Italiana del Farmaco ha intrapreso alcune azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie per il trattamento della malattia da COVID-19, autorizzando l'uso di alcuni farmaci *off-label* (inseriti nella lista prevista dalla Legge 648/1996).

<sup>7</sup> L'uso compassionevole o uso terapeutico è stato largamente applicato nell'emergenza Covid-19, in tutti i Paesi del mondo, sia su singoli pazienti, con autorizzazione nominativa, sia attraverso programmi di uso compassionevole su migliaia di pazienti, in base a criteri standard identificati preventivamente. Il Comitato ha trat-

le situazioni i rischi devono sempre essere oggetto di adeguata e specifica informazione al paziente.

Il Comitato ritiene in particolare che l'accesso alle terapie non ancora validate mediante l'uso compassionevole non debba costituire una sperimentazione nascosta o fittizia, che intende ottenere risultati abbreviando impropriamente i tempi delle consuete procedure della sperimentazione per testare la sicurezza e la efficacia delle cure. Al riguardo, pur considerando la drammaticità dell'epidemia Covid-19, che in parte giustifica un ricorso più ampio all'uso compassionevole di farmaci, il Comitato reputa che ogni sforzo vada fatto per procedere secondo i disegni sperimentali ordinari.

Altresì, il Comitato ritiene che in generale i tempi della sperimentazione possano e debbano essere ridotti semplificando le procedure amministrative per l'approvazione delle ricerche, senza aggirare i requisiti scientifici, etici e giuridici degli studi clinici.

6. La sperimentazione finalizzata ai trattamenti terapeutici per Covid-19 deve includere – secondo le fasi e le tempistiche più appropriate – tutti i soggetti, senza alcuna esclusione, a meno di un rapporto rischi/benefici sfavorevole<sup>8</sup>. L'esclusione di persone particolarmente vulnerabili dalla sperimentazione è contraria al principio di giustizia, in quanto li priva della stessa possibilità di cura, non essendo al momento disponibile alcun trattamento sicuro ed efficace<sup>9</sup>.

tato il tema in un precedente parere, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati* (c.d. «uso compassionevole»). *Allegata una nota giuridica sul tema*, 2015, richiamando l'ambiguità dell'espressione «compassionevole» e ritenendo più corretta l'espressione «trattamenti non validati a uso personale e non ripetitivo», che coglie elementi comuni alle diverse tipologie descritte. Il Comitato ribadisce l'importanza della osservanza rigorosa delle fasi della sperimentazione riconosciuta dalla comunità internazionale e ricorda che l'accesso ai trattamenti compassionevoli deve essere subordinato ad una ragionevole, robusta e solida base scientifica (con dati pubblicati su riviste internazionali, e possibilmente risultati di sperimentazioni cliniche di fase I, ossia di sicurezza e non nocività).

<sup>8</sup> Cfr. WHO, *Ethical Standards for Research during Public Health Emergencies: Distilling Existing Guidance to Support COVID-19 R&D*: «Pregnant women, minorities, children, and other groups considered to be 'vulnerable' should not be routinely excluded from research participation without a reasonable scientific and ethical justification. Any exclusion from participation in research should be justified by robust and current scientific evidence, such as an unfavourable benefit-risk ratio».

<sup>9</sup> Ad oggi, un unico farmaco unico approvato per il trattamento di Covid-19 è in commercio.



Inoltre questa esclusione avrebbe conseguenze anche in una prospettiva futura, qualora vi fossero farmaci riconosciuti come sicuri ed efficaci, in quanto coloro che non partecipano ad una sperimentazione sono esposti a rischi superiori, non essendo verificato nella loro specifica condizione il bilanciamento tra i rischi e i benefici<sup>10</sup>. La sperimentazione dovrà essere modulata in base alla specificità dei partecipanti o dei gruppi di partecipanti<sup>11</sup>.

7. Il consenso informato rimane un requisito fondamentale alla partecipazione alla sperimentazione. Nell'ambito della emergenza pandemica presenta alcune peculiarità rispetto alle modalità ordinarie.

È essenziale che i ricercatori bilancino realisticamente i potenziali benefici e i rischi dei partecipanti alla ricerca: a) evitando sperimentazioni troppo rischiose, a fronte di possibili limitati benefici; b) comunicandoli in modo chiaro e trasparente ai potenziali partecipanti; c) adeguandoli alle specifiche condizioni dei pazienti, incluse le situazioni di particolare vulnerabilità, e alla fase specifica della ricerca<sup>12</sup>. L'informazione da parte del ricercatore deve essere trasparente anche nell'esplicitazione delle incertezze: è necessario verificare la comprensione del partecipante, evitando che, nel contesto della pandemia, la percezione dei rischi sia diminuita, a fronte di aspettative non sempre ragionevoli<sup>13</sup>. I ricercatori devono considerare la particolare condizione di vulnerabilità nel contesto pandemico e valutare sempre il migliore interesse del malato, nonostante la possibile richiesta dei pazienti alla partecipazione alla sperimentazione Covid-19 con fini terapeutici. Inoltre il ricercatore deve considerare il consenso informato

<sup>10</sup> I gruppi particolarmente vulnerabili si riferiscono nell'ambito della sperimentazione di terapie per Covid-19 a individui con altre patologie, a persone anziane, donne in gravidanza con la potenzialità di avere rischi per la propria salute e la salute del feto, immigrati che appartengono a culture diverse con appartenenze etniche differenti e difficoltà di comunicazione e comprensione, bambini.

<sup>11</sup> CNB, *La sperimentazione farmacologica sulle donne*, 2008.

<sup>12</sup> *Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche*, Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (20 luglio 2020).

<sup>13</sup> Ove non fosse possibile ottenere il consenso informato con le modalità consuete, a causa delle restrizioni di movimento o dell'isolamento dei pazienti o di urgenza, devono essere prese in considerazione procedure alternative. Si deve tenere conto delle modalità di consenso anche con videoregistrazione previste nella L. 219/2017.

nel tempo dello sviluppo della malattia (essendo molte le decisioni da prendere in diversi momenti), calibrando il momento adeguato per il paziente, considerando la sua capacità di comprensione e la condizione emotiva (es. paura, ansia ecc.).

In situazione di emergenza clinica, nel rispetto dei protocolli sanitari in relazione al SARS-CoV-2, sono ammesse deroghe al tradizionale consenso scritto con il ricorso a consensi in modalità digitale o al consenso orale alla presenza di testimoni. In quest'ultima modalità, è importante la garanzia del paziente mediante la terzietà, ossia un testimone esterno all'equipe sanitaria e possibilmente alla struttura o anche, ove possibile, con parenti in video-chiamata. Quando il paziente non è nelle condizioni di ricevere e comprendere le informazioni, ma vive condizioni patologiche senza alternative di cura e non è possibile consultare in modo tempestivo il fiduciario o un rappresentante legale, l'eventuale consenso o autorizzazione al prolungamento della partecipazione alla sperimentazione, con potenziali benefici diretti, deve essere richiesto nel momento e nelle condizioni in cui sia ragionevolmente possibile farlo<sup>14</sup>. Il medico deve attenersi per quanto possibile alle indicazioni di eventuali «disposizioni anticipate di trattamento» o «pianificazione condivisa delle cure» (L. 219/2017), e all'indicazione di un fiduciario.

Nel caso di modifiche dei protocolli sperimentali, frequenti a causa dell'evoluzione della pandemia, il consenso dovrà essere, nella misura del possibile, richiesto con le opportune modifiche.

8. Nell'ambito della pandemia Covid-19 vengono prelevati numerosi campioni biologici, anche nel contesto delle diagnosi e delle indagini epidemiologiche, mediante tamponi e/o prelievi ematici, oltre che nel contesto di sperimentazioni con finalità terapeutiche.

<sup>14</sup> Come secondo l'*Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research* (2005), art. 19 c. 3: «Consent or authorisation for continued participation shall be requested as soon as reasonably possible»; *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*, art. 35, c. 2 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». Cfr. anche CNB, *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza*, 2012.

Il Comitato sottolinea che debba essere sempre richiesto il consenso informato per l'acquisizione dei campioni biologici, anche nel caso dei test sierologici e dei tamponi<sup>15</sup>, specificando se vengano prelevati per finalità diagnostiche e/o di ricerca. In analogia con la prassi ordinaria della ricerca clinica, il consenso deve precisare il tempo, il luogo, le modalità di conservazione dei campioni e le finalità della ricerca, esplicitando se sia direttamente correlato alla ricerca sul Covid-19, nonché l'eventuale utilizzo successivo dei campioni per finalità compatibili.

Il Comitato ritiene che, considerata l'urgenza e l'importanza della ricerca biomedica per l'umanità nell'ambito della pandemia, è importante favorire l'utilizzo a scopo di ricerca clinica del materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche, definendo criteri omogenei per l'uso dei campioni biologici, tenendo conto delle modalità di accesso e di acquisizione del consenso del paziente sull'uso successivo del campione prelevato<sup>16</sup>.

In questo senso il CNB auspica che il consenso relativo ai campioni biologici nell'ambito della pandemia Covid-19 possa essere ampio, ossia aperto agli usi futuri dei campioni per la ricerca. In ogni caso va garantita la sicurezza della conservazione e la protezione della privacy con la pseudonimizzazione<sup>17</sup> nelle modalità che devono essere esplicitate nel consenso, per evitare eventuali abusi e per potere risalire all'identità del soggetto in caso di risultati di rilevanza clinica<sup>18</sup>. Nel caso dei campioni biologici prelevati dai minori, il consenso deve essere rilasciato dai genitori e, al raggiungimento della maggior età, deve essere richiesto al soggetto un nuovo consenso per

<sup>15</sup> Cfr. Parere n. 6 del 12/06/2020, *Infezione da SARS CoV2 - Test sierologici e molecolari: informazione e consenso*, Commissione Toscana di Bioetica.

<sup>16</sup> Le Linee di indirizzo previste dall'articolo 1 comma 1 lettera b, Decreto Legislativo 14 maggio 2019 n. 52 in preparazione a cura dell'Istituto Superiore di Sanità.

<sup>17</sup> La pseudonimizzazione, mediante tecniche diverse, consente di proteggere i dati personali e sensibili di una persona fisica, al fine di non renderli direttamente attribuibili.

<sup>18</sup> Cfr. precedenti pareri del CNB sul tema: *Biobanche e ricerca sul materiale biologico umano. Parere del CNB su una raccomandazione del Consiglio d'Europa e su un documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie*, 2006; *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato*, 2009 (gruppo misto con CNBBSV); *Biobanche pediatriche*, 2014.

la loro conservazione e utilizzo, a meno di una loro anonimizzazione<sup>19</sup>.

Il Comitato auspica che la pandemia Covid-19 possa costituire un'opportunità per un'informazione rivolta alla società sul significato e sull'importanza della ricerca clinica sui campioni biologici<sup>20</sup>. L'auspicio del CNB è che i campioni biologici possano essere donati alla ricerca.

9. Consapevole che questa fase di transizione dalle conoscenze di base alle applicazioni cliniche è caratterizzata da elevata incertezza e dinamicità, in quanto le conoscenze sul virus rischiano di essere superate in tempi rapidi, il Comitato ritiene che le indagini genomiche e i test diagnostici sui pazienti siano di rilevante aiuto per la ricerca e le sue applicazioni cliniche, in particolare per quanto attiene alla comprensione delle basi della risposta individuale all'infezione da SARS-CoV-2. In tale ambito, è importante informare il paziente sulla possibilità di risultati inattesi (*incidental findings*)<sup>21</sup>, consentendo, mediante codificazione, di risalire all'identità del soggetto per eventuali informazioni rilevanti sul piano clinico e/o esistenziale, con l'accuratezza della protezione, nei limiti possibili, della privacy, e sempre che il paziente abbia preventivamente dato il consenso a ricevere informazioni di questo tipo (precisando se si vuole essere informati in merito ai risultati inattesi e quale tipo di risultati eventualmente conoscere). In questo contesto è di particolare importanza la consulenza genetica.

10. La raccolta dei dati personali nell'ambito della partecipazione alla ricerca deve essere accurata, secondo i criteri di qualità, accessibilità, trasparenza, standardizzazione, interoperabilità e condivisione. I dati sono un bene prezioso, in quanto offrono un contributo al-

<sup>19</sup> CNB, *Biobanche pediatriche*, 2014.

<sup>20</sup> Nel caso di un diniego, i campioni possono essere anonimizzati (ossia in modalità non più riconducibili in alcun modo al soggetto da cui sono stati prelevati eliminando tutte le informazioni 'personali'), e conservati per altre ricerche oppure distrutti una volta raggiunto lo scopo per cui erano stati raccolti in emergenza. I campioni devono essere allo stesso modo anonimizzati nel caso di decesso del paziente, in assenza di un suo consenso esplicito alla raccolta e conservazione nelle biobanche per Covid-19.

<sup>21</sup> CNB, *Gestione degli «incidental findings» nelle indagini genomiche con le nuove piattaforme tecnologiche*, 2016.

l'avanzamento delle conoscenze, e hanno anche un potenziale beneficio diretto nei confronti del paziente, oltre ad un beneficio indiretto per la società<sup>22</sup>. È indispensabile monitorare la corretta conservazione dei dati in depositi affidabili e certificati, con le garanzie del rispetto dei requisiti etici e delle regole giuridiche, impedendo gli abusi<sup>23</sup>. Deve essere previsto un consenso esplicito – ove possibile – circa l'utilizzo o meno dei dati per le ricerche future compatibili.

11. È essenziale garantire, nell'ambito della pandemia, la collaborazione e il coordinamento internazionale sul piano della ricerca pubblica, come sottolineato da numerosi documenti internazionali<sup>24</sup>. Anche la competizione tra le ricerche in ambito privato deve essere orientata al miglioramento delle conoscenze nell'ottica dell'accesso più ampio ai risultati. Vanno privilegiate le ricerche su scala internazionale e va promossa la disseminazione dei risultati della ricerca<sup>25</sup> per il bene globale comune. Data l'emergenza delle cure, è auspicabile da parte dei ricercatori la condivisione dei risultati della ricerca e la condivisione dei dati dei pazienti (*data sharing*) ad ogni livello, anche al fine di evitare duplicazioni o ricerche sottodimensionate.

<sup>22</sup> UNESCO International Bioethics Committee (IBC), World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST), *Statement on Covid-19: Ethical Considerations from a Global Perspective*, March 2020. In particolare, Research Data Alliance (RDA), *Recommendations and Guidelines*, 28 May 2020 che si richiama ai principi FAIR per la raccolta dati, ossia Findable, Accessible, Interoperable, Reusable e sottolinea l'esigenza della condivisione dei dati (*sharing data*); WHO, *Information Sharing on Covid-19*, 29 March 2020.

<sup>23</sup> Le regole sono stabilite nella *Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the Protection of Natural Persons with regard to the Processing of Personal Data and on the Free Movement of such Data, and repealing Directive 95/46/EC* (General Data Protection Regulation) e nelle deroghe alla protezione dei dati in Italia (Decreto legislativo n. 101 del 10 agosto 2018). Si veda il documento ISS, *Protezione dei dati personali nell'emergenza COVID-19*, Gruppo di lavoro Bioetica COVID-19, n. 42, 2020.

<sup>24</sup> WHO, *Statement, Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies* (September 2015); OECD, *Why Open Science is Critical to Combatting Covid-19*, 12 May 2020; *Fair Findable, Accessible, Interoperable and Reusable. Principles of Data Sharing in Public Health Emergencies*, June 2018.

<sup>25</sup> European Group on Ethics in Science and New Technologies, *Statement on European Solidarity and the Protection of Fundamental Rights in the COVID-19 Pandemic*, 2020.

12. In generale, nei diversi Paesi, la valutazione delle sperimentazioni da parte dei Comitati etici deve essere in grado di adeguarsi alle esigenze dell'emergenza, facilitando e agevolando la revisione etica in tempi brevi, in ragione dell'urgenza e senza derogare ai principi etici fondamentali, monitorando con attenzione la sicurezza e la tutela dei diritti dei partecipanti, in particolare di quelli più vulnerabili<sup>26</sup>. In Italia, la rapidità e l'accuratezza del processo è assicurata dalle procedure emergenziali previste dal governo che vedono coinvolti l'AIFA, in particolare con la Commissione Tecnico-Scientifica, e il Comitato Etico Unico Nazionale per le sperimentazioni su Covid-19. Tale modello che si sta sperimentando per la pandemia Covid-19, consente una accelerazione delle approvazioni degli studi, pur mantenendo requisiti scientifici. È un modello che potrebbe anche essere applicato ad altri ambiti.

13. Il Comitato sottolinea l'importanza, evidenziata dalla pandemia Covid-19, di una promozione ed incentivazione della ricerca interdisciplinare, sempre più rilevante ai fini della risoluzione dei problemi di interesse collettivo e quindi con forte valenza etica, attraverso la valorizzazione di tali ricerche nelle procedure di arruolamento dei ricercatori, nella definizione dei bandi pubblici di finanziamento della ricerca in tutti settori, nonché nella valutazione dei prodotti della ricerca.

<sup>26</sup> *Position of the European Network of Research Ethics Committees (EUREC) on the Responsibility of Research Ethics Committees during the COVID-19 Pandemic*, 2020.

LAURA PALAZZANI\*

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

*Presentazione del Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB)*

Il CNB interviene sul tema della ricerca nel contesto della pandemia Covid-19 con particolare attenzione alla sperimentazione biomedica per i nuovi trattamenti terapeutici. Si tratta di un tema di centrale importanza nell'ambito della pandemia Covid-19, data la crescita del contagio e l'assenza al momento vaccini.

Il Comitato parte dalla considerazione della sfida alla ricerca nel contesto pandemico: l'emergenza sanitaria può tentare i ricercatori a non rispettare i consolidati requisiti scientifici, etici e giuridici della sperimentazione biomedica ai fini terapeutici, condivisi dalla comunità internazionale, a causa della 'corsa' ad ottenere risultati nel tempo più rapido possibile.

Il Comitato nel parere ribadisce che, anche nel contesto dell'emergenza pandemica, siano rispettati i criteri scientifici, etici e giuridici generali della sperimentazione clinica, con particolare riguardo alla giustizia nella allocazione delle risorse scarse a diversi livelli, ossia alla prevenzione, diagnosi e cura dei pazienti Covid-19, senza trascurare le ricerche su altre patologie. Il primo obiettivo della ricerca deve rimanere la qualità dei trattamenti terapeutici e la loro validità. Il Comitato identifica la possibilità di accelerazione della ricerca mediante il potenziamento della ricerca traslazionale dal laboratorio (ricerca clinica) al letto del malato (pratica clinica), con adeguata informazione al malato sui potenziali rischi. Altro strumento di accelerazione dovrebbe essere la riduzione dei tempi di approvazione dei farmaci, la riduzione dei tempi delle procedure burocratiche.

In particolare, il CNB si sofferma sull'uso *off-label* di farmaci e sulle cure compassionevoli, che sono stati – soprattutto all'inizio della

\* Professore ordinario di Filosofia del diritto presso l'Università UMSA. Vice-presidente vicario del Comitato Nazionale per la Bioetica.

pandemia – gli unici trattamenti offerti ai pazienti in condizioni di urgenza e in assenza di alternative, pur senza evidenze scientifiche di sicurezza ed efficacia. Il Comitato sottolinea l'importanza di una chiara comunicazione sui limiti dei trattamenti, sulle potenzialità e sui rischi ai pazienti. Rimane sottolineata l'importanza che vada fatto ogni sforzo affinché la ricerca proceda secondo i disegni sperimentali ordinari, evitando che i percorsi degli usi compassionevoli divenga una sorta di sperimentazione nascosta.

Inoltre il Comitato ritiene che la sperimentazione finalizzata ai trattamenti terapeutici per Covid-19 debba includere tutti i soggetti, senza alcuna esclusione (con valutazione preliminare di un adeguato rapporto rischi/benefici), ritenendo che l'esclusione di persone particolarmente vulnerabili dalla sperimentazione – anche se motivata da una protezione – sia contraria al principio di giustizia, in quanto li priva i malati della stessa possibilità di cura oggi (non esistendo cure alternative), ma anche in futuro per una possibile esposizione a rischi (non essendo i farmaci statu provati sui soggetti considerati vulnerabili). È anche sottolineata la rilevanza e il ruolo della revisione etica da parte dei comitati etici, con particolare riferimento all'esperienza italiana che vede coinvolti l'AIFA, in particolare con la Commissione Tecnico-Scientifica, e il Comitato Etico Unico Nazionale per le sperimentazioni su Covid-19 presso l'ospedale Spallanzani IRRCS.

Il Comitato analizza anche le trasformazioni del consenso informato per la partecipazione ad una sperimentazione nel contesto emergenziale della pandemia, soffermandosi sulla ricerca sui campioni biologici, sui test genomici e sull'uso dei dati. In particolare sui campioni biologici il CNB auspica una adeguata informazione ai pazienti/cittadini sulle finalità della raccolta, e tempi e luoghi di conservazione, e ritiene appropriato nel contesto della pandemia la sollecitazione alla donazione di campioni per la ricerca presente e futura, pur mantenendo una specifica attenzione alla protezione della identità del donatore (mediante codificazione) da abuso nell'uso di dati.

L'auspicio del Comitato è che, su diversi piani, sia essenziale garantire, nell'ambito della pandemia, la ricerca interdisciplinare, la collaborazione, il coordinamento internazionale e la condivisione dei risultati e dei dati per la salute come bene globale comune.







LA BUONA STAMPA

Questo volume è stato impresso  
nel mese di marzo dell'anno 2021  
per le Edizioni Scientifiche Italiane s.p.a., Napoli  
Stampato in Italia / Printed in Italy  
red.rovmar - ftc.intpiefra

*Per informazioni ed acquisti*

Edizioni Scientifiche Italiane - via Chiatamone, 7 - 80121 Napoli

Tel. 0817645443 - Fax 0817646477

Internet: [www.edizioniesi.it](http://www.edizioniesi.it)



