

**DOCUMENTO DEL COMITATO REGIONALE DI BIOETICA****Rischio e sperimentazione clinica**

I comitati etici per la sperimentazione istituiti presso la Regione Veneto hanno segnalato problemi e difficoltà insorti nel rapporto con i promotori delle sperimentazioni cliniche dei medicinali d'uso clinico e dei dispositivi medici relativi all'applicazione delle norme vigenti che prevedono la copertura assicurativa dell'attività di sperimentazione

Tali norme, pur affermando l'obbligo a carico del promotore di provvedere alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione, hanno riservato a successivo provvedimento il regolamento di tale obbligo gravando i comitati etici dell'onere di verificare l'idoneità e la congruità delle disposizioni assicurative adottate da ciascun promotore.

In particolare si è posta la questione se l'obbligo di copertura assicurativa si estenda alla garanzia delle conseguenze dannose degli effetti collaterali noti e delle reazioni avverse attese dei farmaci oggetto di studio, che si verificano con diverso grado di probabilità per effetto dell'attività di sperimentazione in sé, a prescindere dall'eventuale comportamento colposo dei vari soggetti della sperimentazione.

I Comitati hanno osservato che:

- vengono non di rado proposte **polizze assicurative globali** che garantiscono quindi tutta l'attività svolta dal promotore; in questo caso la verifica della congruità delle condizioni di polizza e dei massimali non sempre è possibile;
- sempre più di frequente vengono previste in polizza **esclusioni** della copertura dei seguenti rischi:
 - a. danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione;
 - b. danni ai soggetti sottoposti a sperimentazione terapeutica specifica per la malattia da cui sono affetti, quando il danno sia conseguenza di effetti portati a conoscenza del paziente e non oltrepassa la misura di tollerabilità secondo le conoscenze tecniche della medicina e comunicata agli stessi soggetti;
 - c. per gli effetti secondari e/o collaterali di cui l'assicurato, ovvero il promotore della sperimentazione o lo sperimentatore, fosse già a conoscenza o venisse a conoscenza nel corso di validità della garanzia, nonché di ogni altro danno causato da difetto dei prodotti oggetto della sperimentazione;
 - d. danni imputabili a vizio di consenso, esclusivamente qualora il consenso informato sia considerato "non validamente prestato";
Hanno segnalato che, in caso di studi su **dispositivo medico** la copertura offerta tende a limitare la garanzia agli eventuali danni causati dai dispositivi impiantati con efficacia dall'impianto e sino alla rimozione del dispositivo e non oltre;
 - e. danni derivanti dalla responsabilità civile dello sperimentatore in caso di negligenza, imprudenza ed imperizia;
 - f. la responsabilità dei comitati etici;
 - g. talune polizze prevedono la facoltà di recesso in caso di sinistro.

I.- Natura del rapporto che intercorre nella sperimentazione clinica tra paziente, medico sperimentatore e promotore della sperimentazione.

Il paziente che aderisce alla proposta di sottoporsi ad una sperimentazione entra a far parte di un rapporto complesso, al quale partecipano la struttura sanitaria in cui si svolge la sperimentazione, il medico sperimentatore ed il promotore della sperimentazione.

Il rapporto ha inizio con il contratto di sperimentazione, alla cui formazione il paziente non partecipa. Con questo contratto la struttura ospedaliera e lo sperimentatore si obbligano verso il promotore allo svolgimento della sperimentazione, attività, questa, che consiste, nella prima fase, nell'individuazione, selezione ed arruolamento dei pazienti, secondo criteri di inclusione/esclusione prefissati. Nella seconda fase, che segue l'arruolamento, ha luogo la somministrazione controllata del farmaco o l'impianto dello strumento medico oggetto della sperimentazione, secondo le prescrizioni del promotore fissate nel protocollo di ricerca, predisposto dallo stesso promotore ed approvato dal Comitato Etico indipendente.

Il contratto tra l'Azienda Ospedaliera ed il promotore ha per oggetto lo svolgimento all'interno della struttura ospedaliera di un'attività pericolosa (art. 2050 cod. civ.) che consiste nella sperimentazione sulla persona del paziente; quest'ultimo ha, di norma, in atto con l'azienda un contratto di ospedalità o cura avente ad oggetto la prestazione di assistenza sanitaria.

Il paziente entra a far parte di codesto complesso rapporto negoziale nel momento in cui, accogliendo la proposta rivoltagli dallo sperimentatore, accetta l'arruolamento e consente di sottoporsi alla sperimentazione.

La proposta è formulata, di norma, dal medico sperimentatore, che agisce nell'interesse immediato e spendendo il nome del promotore della sperimentazione.

Il paziente arruolato accetta di testare sul proprio corpo l'efficacia e sicurezza di farmaci o di strumenti medicali, nel rispetto di condotte industriali e mediche rispettose del suo inalienabile diritto alla salute.

L'attività di sperimentazione clinica sull'uomo presenta, per propria natura, dei rischi per il paziente arruolato: è attività oggettivamente pericolosa. Al rischio connaturato di reazioni avverse impreviste si accompagna quello derivante dagli effetti collaterali indesiderati del farmaco, già verificati nell'ambito di precedenti ricerche o precedenti fasi della stessa; tali effetti possono essere conseguenza necessaria e certa della somministrazione del farmaco, ovvero eventualità incerta, il cui verificarsi è atteso con diverso grado di probabilità.

La legge che regola la sperimentazione clinica vieta la corresponsione di compenso al paziente: la sua partecipazione alla sperimentazione avviene, dunque, a titolo assolutamente gratuito.

Dalla gratuità del contratto che viene concluso con la prestazione del consenso del paziente a sottoporsi alla sperimentazione discende un obbligo assoluto a carico solidale dell'Azienda Ospedaliera, del medico sperimentatore e del promotore di protezione del paziente che si assoggetta alla sperimentazione, affinché l'attività pericolosa non arrechi danno alcuno alla sua persona e non sia in alcun modo di detrimento al programma di cura.

II.- Ammissibilità etica e giustificazione giuridica delle sperimentazioni.

La domanda che si pone è

“se l'assunzione gratuita da parte del paziente di un rischio o la certezza di danno alla propria persona conseguente all'esercizio di un'attività pericolosa certamente utile al proponente e socialmente rilevante, ma senza ragionevole aspettativa di un vantaggio diretto per la salute del paziente, sia ammissibile sul piano etico e giustificata sul piano giuridico.”

Sul piano etico si impone il contemperamento tra i principi concorrenti dell'intangibilità della persona e della sua vita fisica, del rispetto del principio terapeutico e del principio di giustizia, che richiede che vi sia un consistente valore sociale nella ricerca, valutato anche in relazione ai benefici attesi.

Da questi principi si trae la sicura indicazione che lo svolgimento della sperimentazione clinica accetta un grado di rischio ragionevole, in relazione ai benefici attesi, e direttamente proporzionato allo scopo, tale da non compromettere mai l'integrità del soggetto; deve essere perciò previsto, come è di norma, assieme alla libertà del paziente di revocare liberamente il proprio consenso, l'obbligo per lo sperimentatore di arrestare lo studio in qualsiasi momento, quando si prospetti la concreta eventualità del verificarsi di rischi imprevisti o sproporzionati.

In applicazione di questi principi si può, in primo luogo, affermare ***la non eticità di una sperimentazione quando sia previsto che per raggiungere l'obiettivo di ricerca sarà lesa in modo irreversibile l'integrità fisica del paziente.***

Non altrettanto severo dovrà essere il giudizio etico nel caso in cui il rischio di lesione dell'integrità fisica si ponga come eventualità futura ed incerta, dipendente da cause variabili di impossibile verifica prima dell'avvio della sperimentazione: si tratti di effetti collaterali noti o di possibili reazioni avverse.

In tal caso, ***il giudizio di coerenza della sperimentazione con i principi etici riconosciuti discenderà in primo luogo dalla valutazione di idoneità degli strumenti che lo sperimentatore si propone di adottare per evitare il verificarsi dell'evento dannoso ed in secondo luogo dalla congruità dell'indennizzo previsto per il caso che, nonostante ogni cautela, la lesione abbia a verificarsi.***

Sul piano giuridico si deve porre la questione della validità del consenso alla sperimentazione.

E'opportuno considerare la diversa posizione del paziente che assume il rischio di danni conseguenti ad un trattamento sanitario con funzione sicuramente terapeutica - dove il rischio o la certezza di danno va bilanciata con la ragionevole prospettiva di guarigione, derivante dalla già consolidata esperienza scientifica - rispetto a quella del paziente che viene arruolato per essere sottoposto a sperimentazione, dove sarà assoggettato ad un trattamento la cui efficacia è ignota, essendo tale conoscenza lo specifico oggetto della ricerca, con la consapevolezza che potrà non ricevere alcun beneficio, pur essendo chiamato ad affrontare con diverso grado di probabilità rischi in parte già verificati ed in parte ignoti.

Anche su questo piano verranno in considerazione, con diversa efficacia, i principi richiamati sopra, che sembra possano giustificare, nella loro contemporanea presenza, l'assunzione da parte del paziente che si sottopone a sperimentazione del rischio di lesione della propria integrità fisica.

In particolare il principio della solidarietà sociale, accompagnato ad una ragionevole prospettiva di beneficio personale - **o quanto meno di non detrimento dello stato di salute** - per effetto della sperimentazione, può consentire la giustificazione del consenso prestato nei modi di legge, ***quando sia accompagnato dalla certezza che qualsiasi danno alla salute che derivasse dalla sperimentazione sarà indennizzato, sia esso o meno prevedibile.***

Si può così trarre una prima conclusione, affermando ***l'ammissibilità etica e la liceità giuridica della sperimentazione clinica che esponga il paziente ad un rischio di danno alla salute ed all'integrità fisica quando siano stati predisposti tutti gli accorgimenti necessari a ridurre il rischio entro termini ragionevoli e ad evitare che il suo verificarsi produca una lesione irreversibile dell'integrità fisica del paziente.***

Se, nonostante ogni cautela, il rischio abbia a verificarsi, la lesione irreversibile alla salute dovrà essere indennizzata, quando l'accadimento non trovi origine nel comportamento colpevole di una

della parti della sperimentazione; dovrà essere risarcita, invece, nel caso in cui vi sia responsabilità colpevole di una delle parti del rapporto.

III.- Le norme positive vigenti in materia.

La precedente conclusione è coerente con il sistema normativo che regola la **sperimentazione clinica dei medicinali**, dato dalla seguente norma:

- 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; articoli 3.1 lett a) ed f) e 6.2 lett. b) h) i).

Il primo articolo dispone:

Articolo 3 -

“Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica

Art. 3

1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

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

- omissis -

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

- omissis -

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

Il secondo, nel dettare i compiti del Comitato Etico dispone:

“Articolo 6

Comitato etico

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

2. Il comitato etico formula il parere di cui al comma 1, tenendo in particolare considerazione:

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

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

omissis

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

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

Queste norme, poste dal Decreto Legislativo che dà attuazione alla Direttiva CE in materia, dispongono che una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il Comitato Etico, nella valutazione dei benefici e rischi prevedibili è giunto alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato.

In particolare, per quanto attiene al tema proposto dai Comitati etici della Regione Veneto, dovrà essere verificato che la proposta di sperimentazione contenga:

- la previsione di risarcimento in caso di danni o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica;
- la previsione di una copertura assicurativa per il risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e del promotore della sperimentazione.

Le due distinte disposizioni, sopra riportate, manifestano la volontà del legislatore di dare attuazione concreta ai principi etici di cui si è detto: in particolare, a fronte del sicuro rilievo sociale ed economico dell'attività di ricerca in sé, emerge il dovere di tutti i soggetti attivi nella sperimentazione di tutelare il diritto alla vita ed alla salute del soggetto che vi si sottopone, dovere che si realizza nell'**obbligo giuridico del promotore della sperimentazione di dare copertura sia del rischio derivante dalla sperimentazione in sé, sia di quello derivante dalla responsabilità civile del promotore e dello sperimentatore.**

Alle norme di legge ora considerate, che riguardano la sperimentazione clinica dei medicinali, si affiancano norme regolamentari di fonte ministeriale che regolano le indagini cliniche con dispositivi medici, poste dal Decreto 2 agosto 2005 del Ministero della salute – Modalità di presentazione per notifica di indagine clinica con dispositivi medici.

Dispone in materia l'art. 3 lett. m) n):

- “m) che tutti gli oneri finanziari relativi all'indagine clinica sono assunti dal fabbricante e non gravano né sul Servizio sanitario nazionale né sui pazienti “
- “n) che è stata stipulata idonea copertura assicurativa per i soggetti in studio e che questa è stata sottoposta alla valutazione del comitato etico competente;”

Questa norma regolamentare non specifica natura ed ambito della copertura assicurativa. Le ragioni etiche e giuridiche sopra esposte impongono di ritenere che essa si riferisca **a tutte le ipotesi di danno derivanti con sicuro nesso causale dalla sperimentazione**, abbiano esse origine o meno nel comportamento colposo di uno dei soggetti che operano nella sperimentazione.

La copertura assicurativa deve perciò riguardare sia il danno causato dalla sperimentazione in sé, sia quello derivante da responsabilità civile del promotore, dell'istituzione o dello sperimentatore.

Per effetto della norma che fa divieto di gravare di oneri finanziari il Servizio Sanitario Nazionale ed il paziente, **si deve affermare che l'onere della copertura assicurativa delle responsabilità civili che gravano sugli altri protagonisti della sperimentazione (lo sperimentatore e l'istituto dove la sperimentazione è svolta) debba essere assunto dal promotore”.**