

# Profili legali della sperimentazione clinica

■ Elena Albini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Avvocato, Foro di Milano

## ABSTRACT

The iter of a clinical trial includes some steps: except for the earliest one, the preclinical phase, each step involves human beings that could be exposed to adverse events or unknown reactions caused by the new treatment. Starting from Nuremberg Code in 1949, an in-depth legislation has been developed to define the relationship between the two protagonists of the clinical trial: the experimenter and the volunteer or patient who takes the new drug. Responsibilities and possible faults are established, taking into account patient's rights to be preserved and informed of the risks and experimenter's responsibility in case of not-predictable side effects.

**Keywords:** trial, Nuremberg Code, informed consent, risks of experimentation

*Legal aspects of clinical trials*

*Pratica Medica & Aspetti Legali 2009; 3(4): 163-167*

## ■ INTRODUZIONE

La sperimentazione clinica costituisce ogni attività scientifica condotta al fine di verificare l'efficacia e la validità di nuovi strumenti terapeutici.

Alla ricerca scientifica e alla sperimentazione di nuovi farmaci si dedicano scienziati di discipline assai diverse fra loro (chimica, biochimica, farmacologia, tossicologia, tecnica farmaceutica, biostatistica, oltre che i diversi rami della medicina), con impiego di attrezzature sofisticate e con necessità di ingenti investimenti.

L'iter previsto per l'immissione sul mercato di un nuovo farmaco è costituito da diverse fasi. Innanzi tutto vengono svolti gli studi cosiddetti **preclinici**, che vengono condotti per determinare le caratteristiche farmacologiche dei farmaci; comprendono studi sugli animali e studi *in vitro* e vengono condotti in concomitanza con analisi di farmacocinetica, di farmacodinamica e di tossicologia.

A tali studi seguono quelli **clinici**, mirati a valutare efficacia e tollerabilità del farmaco e suddivisi in quattro fasi:

- **fase I:** farmacologia clinica e tossicità (*dose finding*). Condotta su volontari sani (di solito in numero < 100), consente di raccogliere elementi su attività terapeutica e posologia da impiegare nell'uomo;
- **fase II:** indagine clinica iniziale dell'effetto del trattamento. Il farmaco viene somministrato a volontari sani (circa 200-400) per stimare il profilo farmacodinamico. Comprende studi controllati in doppio cieco e studi orientativi in aperto;
- **fase III:** valutazione del trattamento su larga scala. Lo studio è condotto su pazienti (1.000-3.000) rappresentativi della popolazione su cui dovrà essere impiegato il farmaco, valutando in modo più accurato efficacia terapeutica, reazioni avverse, dosi e interazioni. Se il farmaco supera questa fase, viene richiesta l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) e viene avviato il processo di registrazione, che consiste nella valutazione dei dati emersi dai vari studi. Il farmaco che supera tali valutazioni ottiene l'approva-

zione finale con le indicazioni per la patologia specifica per la quale era stato studiato;

- **fase IV:** farmacovigilanza e osservazioni *post-marketing*. Questa fase include gli studi sperimentali e osservazionali *post-marketing*. È in questa fase che avviene la farmacovigilanza con la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste. È infatti importante continuare la sorveglianza delle reazioni avverse dopo l'autorizzazione all'impiego clinico al fine di consentire una pronta scoperta e un'appropriate risposta a tali eventi rari.

## ■ ASPETTI NORMATIVI

Dal punto di vista normativo, la prima disciplina giuridica della sperimentazione clinica ha avuto inizio con il Codice di Norimberga del 1949 [1] che ha introdotto, per la prima volta, il principio del consenso informato. In base al Codice di Norimberga la sperimentazione clinica è legittima allorché ne sia provata l'utilità, fermo l'obbligo dello sperimentatore di ottenere il consenso informato della persona che decide – quindi volontariamente – di sottoporsi a uno studio clinico.

L'articolo 46 del Codice di Deontologia medica (norma etica, giuridicamente rilevante nell'ambito dell'ordinamento professionale medico), tenuto conto dei principi stabiliti dal Codice di Norimberga, prevede che la ricerca biomedica e la spe-

rimentazione clinica sull'uomo debbano ispirarsi all'inderogabile principio dell'inviolabilità dell'integrità psicofisica e della vita della persona [2] (Tabella I).

La **dichiarazione di Helsinki**, elaborata dall'Associazione Medica Mondiale nel 1964, è una dichiarazione di principi avente, invece, per volontà dei redattori, valore etico e non giuridico [3]. Essa ha ribadito il principio del consenso informato e ha posto in rilievo il possibile conflitto fra l'interesse collettivo ad acquisire i risultati della ricerca e i rischi corsi da chi vi si sottopone, regolando il conflitto secondo la regola per cui nella ricerca medica che coinvolga soggetti umani le considerazioni correlate con il benessere del soggetto umano devono avere la prevalenza sugli interessi della scienza e della società. In tale dichiarazione si riconosce l'esistenza di soggetti vulnerabili che richiedono una speciale protezione. Devono essere quindi riconosciute le particolari necessità di coloro che sono economicamente o clinicamente svantaggiati. Viene introdotto il concetto di protocollo di sperimentazione, nonché il controllo da parte di un comitato etico indipendente, con riguardo alla valutazione dei rischi prevedibili e dei benefici attesi.

La Dichiarazione di Helsinki per il soggetto incapace di prestare il proprio consenso prevede che il consenso venga rilasciato dal tutore legale, in accordo naturalmente alla legislazione specifica.

Viene raccomandato di non includere i soggetti incapaci e vulnerabili in una ricerca, a meno che la ricerca medesima non sia necessaria per promuovere la salute della popolazione interessata e tale

Art. 46 "Ricerca biomedica e sperimentazione sull'Uomo"	La ricerca biomedica e la sperimentazione sull'uomo devono ispirarsi all'inderogabile principio dell'inviolabilità, dell'integrità psicofisica e della vita della persona. Esse sono subordinate al consenso del soggetto in esperimento, che deve essere espresso per iscritto, liberamente e consapevolmente, previa specifica informazione sugli obiettivi, sui metodi, sui benefici previsti, nonché sui rischi potenziali e sul diritto del soggetto stesso di ritirarsi in qualsiasi momento della sperimentazione. Nel caso di soggetti minori o incapaci è ammessa solo la sperimentazione per finalità preventive e terapeutiche a favore degli stessi; il consenso deve essere espresso dai legali rappresentanti. Ove non esistano finalità terapeutiche è vietata la sperimentazione clinica su minori, su infermi di mente o su soggetti che versino in condizioni di soggezione o dietro compenso di qualsiasi natura. La sperimentazione deve essere programmata e attuata secondo idonei protocolli nel quadro della normativa vigente e dopo aver ricevuto il preventivo assenso da parte di un comitato etico indipendente
Art. 47 "Sperimentazione clinica"	La sperimentazione, disciplinata dalle norme di buona pratica clinica, può essere inserita in trattamenti diagnostici e/o terapeutici, solo in quanto sia razionalmente e scientificamente suscettibile di utilità diagnostica o terapeutica per i cittadini interessati. In ogni caso di studio clinico, il malato non potrà essere deliberatamente privato dei consolidati mezzi diagnostici e terapeutici indispensabili al mantenimento e/o al ripristino dello stato di salute
Art. 48 "Sperimentazione sull'animale"	La sperimentazione sull'animale deve essere improntata a esigenze e a finalità scientifiche non altrimenti conseguibili, a una fondata aspettativa di progresso della scienza medica e deve essere condotta con metodi e mezzi idonei a evitare ogni sofferenza, dopo aver ricevuto il preventivo assenso da parte di un comitato etico

**Tabella I.** I principali articoli del Codice di Deontologia medica relativi alla sperimentazione [2]

ricerca non possa essere efficacemente attuata su persone capaci.

Alla dichiarazione di Helsinki si affianca la cosiddetta Convenzione Europea di Oviedo, ossia la convenzione per la protezione dei diritti umani e della dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina: "Convenzione su diritti umani e biomedicina" [4]. Si tratta di un trattato internazionale, stipulato nell'ambito delle attività di protezione dei diritti umani promosse dal Consiglio d'Europa, ed è stata ratificata dall'Italia con la legge 28 marzo 2001 n. 145 [5]. Anche la Convenzione di Oviedo prevede il principio della priorità dell'essere umano (art. 2); del consenso libero informato e revocabile, come regola generale (art. 5); del principio del beneficio diretto come regola d'intervento nei confronti di coloro che non possono prestare consenso (art. 6), ma sempre con l'autorizzazione del rappresentante legale.

La disciplina comunitaria in materia è stata di recente recepita nel nostro ordinamento dal D.lgs. 24 giugno 2003 n. 211, che detta regole in materia di attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico. L'analisi della disciplina comunitaria ne evidenzia il contenuto garantistico, ovvero la disciplina, riconoscendo l'importanza della ricerca, ha posto un ottimo punto di equilibrio fra esigenze di ricerca e tutela dell'individuo.

Il recepimento nel nostro Paese della disciplina comunitaria ha stabilito che, fatte salve le specifiche competenze del Ministero della Sanità per l'esecuzione di ogni tipo di sperimentazione, è necessario ottenere una preventiva quanto vincolante approvazione da parte dei c.d. Comitati etici indipendenti.

Il Comitato etico in materia di sperimentazione clinica sta assumendo ruoli sempre crescenti che ne mutano la natura giuridica spostando l'organismo nel novero delle vere e proprie autorità amministrative connotate da una certa indipendenza. I comitati istituiti a livello locale sono, infatti, chiamati a formulare pareri vincolanti in materia di avvio sia delle sperimentazioni sia delle ricerche.

L'oggetto della valutazione del comitato etico è attualmente disciplinato dall'art. 6 comma 2 del D.lgs. n. 211 del 2003 e coinvolge anche il c.d. razionale della sperimentazione, ossia le informazioni di base dello studio clinico di cui il Comitato etico deve valutare pertinenza e rilevanza, ossia plausibilità complessiva dell'ipotesi di partenza, dell'obiettivo perseguito e dell'impianto generale della ricerca. Il Comitato etico valuta anche le credenziali professionali del ricercatore/sperimentatore e l'adeguatezza dei meccanismi di tutela e protezione della persona umana coinvolta nella ricerca.

L'analisi della sperimentazione clinica è affidata, quindi, a quest'organismo che può, con il suo parere sfavorevole, determinare il mancato avvio di una ricerca. Attraverso l'operato dei Comitati etici, l'amministrazione pone in essere una mediazione fra esigenze pubbliche della ricerca e diritti del singolo, muovendo la propria azione non nelle tradizionali modalità giuridico-formali.

Quanto precede è naturalmente la sintesi delle norme che disciplinano la materia della sperimentazione clinica, comprendenti sia le norme nazionali vigenti nell'ordinamento, sia quelle internazionali recepite dal nostro Paese dal 1997 (recepimento delle linee guide di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali) ad oggi.

Specificatamente, dal punto di vista giuridico, il rapporto che si crea tra lo sperimentatore e il soggetto che si sottopone alla sperimentazione è di natura contrattuale. In tale contratto l'obbligazione in capo allo sperimentatore è quella di adempiere alla propria attività con la diligenza del buon padre di famiglia, ai sensi dell'art. 1176 Codice civile [6], mentre il soggetto che si sottopone alla sperimentazione ha l'obbligo di fornire il proprio consenso alla sperimentazione, dopo aver ottenuto tutte le informazioni relative alla sperimentazione medesima e nei termini delineati dalle norme analizzate in apertura.

Il consenso, in ogni caso, non può derogare ai principi stabiliti dall'art. 5 del Codice civile [7] che disciplina, vietandoli, gli atti di disposizione del corpo che siano cagione di una diminuzione permanente dell'integrità fisica, che siano contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume. Nell'ordinamento, infatti, l'integrità biologica dell'essere umano prevale su altri interessi anche di solidarietà sociale o libertà personale. Il principio opera incondizionatamente per la sperimentazione pura mentre può essere derogato per la sperimentazione terapeutica allorché si individua una "giusta causa di ordine sanitario".

In base a quanto precede, lo sperimentatore è ritenuto responsabile del danno permanente determinatosi in capo al soggetto che si è sottoposto alla sperimentazione, mentre il danno temporaneo non è risarcibile per l'ipotesi in cui rientri nei rischi preventivamente individuati e contemplati al momento in cui il soggetto ha prestato il proprio consenso al trattamento.

L'attività di sperimentazione – in considerazione della sua intrinseca natura – si considera quale attività di carattere pericoloso ed è disciplinata dall'art. 2050 del Codice civile [8]<sup>1</sup>. Tale norma in-

<sup>1</sup> L'art. 2050 stabilisce che: «Chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di un'attività pericolosa, per sua natura o per natura dei mezzi adoperati, è tenuto al risarcimento, se non prova di aver adottato tutte le misure idonee a evitare il danno»

Determinazione AIFA del 20 marzo 2008	Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci
Decreto Legislativo n. 200 del 6 novembre 2007	Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali
Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006	Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per la Sperimentazione Clinica dei medicinali
Decreto Ministeriale del 17 dicembre 2004	Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria
Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003	Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
Decreto Ministeriale 8 maggio 2003	Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica
Circolare Ministeriale n. 6 del 2 settembre 2002	Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998
Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 26 aprile 2002	Accertamento della composizione e innocuità dei farmaci di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo
Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001	Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali
Decreto Ministeriale del 30 maggio 2001	Accertamenti ispettivi sulla osservanza delle norme di buona pratica clinica
Decreto Ministeriale del 10 maggio 2001	Sperimentazione clinica controllata in medicina generale e pediatria di libera scelta
Decreto Ministeriale del 28 dicembre 2000	Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale
Decreto Dirigenziale del 25 maggio 2000	Trasmissione per via telematica dei dati inerenti le sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto Ministeriale 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. 229 del 19 giugno 1999
Circolare Ministeriale n. 16 del 12 ottobre 1999	Irregolarità nelle procedure autorizzative e nella esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
Decreto Ministeriale del 20 gennaio 1999	Misure relative all'immissione in commercio e alla sperimentazione clinica di medicinali contenenti materiali di origine bovina
Decreto Ministeriale del 19 marzo 1998 e successive integrazioni (DM 7 ottobre 1998; Circolare Ministeriale n. 6 del 8 aprile 1999 )	Criteri per il riconoscimento della idoneità dei centri per la sperimentazione clinica dei medicinali
Decreto Ministeriale del 18 marzo 1998 e successive integrazioni (DM del 13 maggio 1999; Circolare Ministeriale n. 6 del 8 aprile 1999)	Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici
Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997	Recepimento delle linee guida della U. E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali
Testo integrato D.lgs 178/91 e D.lgs 44/97	Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali

**Tabella II.** Principali riferimenti della normativa nazionale sulla sperimentazione clinica. Per approfondimenti sulle singole norme si rimanda ai siti dell'Agenzia Italiana del Farmaco ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) e dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (<https://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it>)

dividua una responsabilità di carattere oggettivo e di natura extracontrattuale in quanto impone al danneggiante l'obbligo di risarcire il danneggiato anche in assenza di dolo o colpa, allorché sussista un nesso di causalità tra il fatto e l'evento dannoso e quindi il danno sia conseguenza immediata e diretta del fatto considerato.

Quindi, il danneggiante deve offrire in giudizio non solo la prova c.d. negativa – cioè la prova di non aver violato alcuna norma di legge – ma anche la c.d. prova positiva – cioè la prova di avere preso in considerazione tutte le misure possibili per impedire l'evento dannoso.

Nel senso indicato, la sperimentazione clinica viene considerata un'attività di carattere pericoloso, lecita e legittima in base alla legge, alla quale il soggetto si sottopone volontariamente accettando i rischi ad essa connessa nei limiti specificati dal consenso raccolto. È tuttavia evidente che la natura stessa della sperimentazione comporta che, a volte, alcuni rischi non possano essere contemplati neppure dallo sperimentatore. A questo proposito, è intervenuto il legislatore con il DPR n. 439/2001 che, nell'individuare la tutela da approntare per garantire i soggetti che aderiscono allo studio, ha distinto tra soggetti sani e sogget-

ti portatori di patologie e ha riconosciuto a questi ultimi la possibilità di accettare rischi più elevati rispetto ai primi.

A tutela dei soggetti che partecipano agli studi di sperimentazione, la legge ha previsto, tra i compiti dei comitati etici, l'obbligo di controllare che lo sponsor della sperimentazione si sia dotato di un'adeguata copertura assicurativa a favore degli sperimentatori e delle strutture in cui essi operano.

La norma, tuttavia, limita l'obbligo di copertura ai soli eventi dannosi causati ai soggetti sottoposti a sperimentazione per caso fortuito e non imputabili al comportamento professionalmente colposo dello sperimentatore. La responsabilità è quindi di natura oggettiva e opera in mancanza di negligenza, imperizia e imprudenza del personale che è occupato nella sperimentazione.

Invece, per i danni – sia patrimoniali sia extrapatrimoniali – imputabili alla colpa professionale dello sperimentatore o a carenze della struttura ove si compie la sperimentazione, dal punto di vista civilistico, rispondono, in via solidale, la struttura e lo sponsor.

La Tabella II presenta una panoramica sull'evoluzione della legislazione in materia di sperimentazione clinica.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Codice di Norimberga. Norimberga, 1949
2. Codice di Deontologia medica, capo VIII "Sperimentazione", artt. 43-48
3. World Medical Association. Declaration of Helsinki. WMA, 1964
4. Consiglio d'Europa. Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina. Oviedo: 4 aprile 1997
5. Legge n. 145 del 28 marzo 2001. Gazzetta Ufficiale n. 95 del 24 aprile 2001
6. Codice civile, art. 1176 "Diligenza nell'adempimento", libro quarto "Delle obbligazioni", capo II "Dell'adempimento delle obbligazioni", sezione I "Dell'adempimento in generale"
7. Codice civile, art. 5 "Atti di disposizione del proprio corpo", libro primo "Delle persone e della famiglia", titolo 1 "Delle persone fisiche"
8. Codice civile, art. 2050 "Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose", libro quarto "Delle obbligazioni", titolo IX "Dei fatti illeciti"

### CORRESPONDING AUTHOR

Avv. Elena Albini  
 Studio Legale Pedrazzini Albini  
 Via Santa Sofia 12  
 20122 Milano  
 Tel. 0258327143  
 Fax 0558316840  
 e.mail elena.albini@albini.eu  
 website: www.albini.eu