

La sperimentazione clinica “con” il minore: il necessario bilanciamento tra diritti individuali e interessi collettivi

Annarosa Alfonzo*

MEDICAL RESEARCH “WITH” CHILDREN: THE NEED TO BALANCE INDIVIDUAL RIGHTS AND COLLECTIVE INTEREST

ABSTRACT: Off-label drug use which causes negative, prejudicial and deadly events in pediatric patients, is the starting point to reflect upon the importance of conducting specific clinical trials for children. It is essential to guarantee the development and the following medicine treatment under safety and efficacy conditions. This paper aims at investigating the legal issues linked to clinical trials in pediatric treatment and verifying the effectiveness and forcefulness of traditional juridical categories. It is crucial to think about new possible juridical tools which are able to weigh between children’s right to be involved in scientific development and their need to be protected and safeguarded, in compliance with the best interest of pediatric patients.

KEYWORDS: Biolaw; clinical trials; children; best interest; informed consent.

SOMMARIO: 1. Premessa – 2. La ricerca clinica pediatrica oggi – 2.1. La complessità di studi clinici pediatrici ad hoc: difficoltà biogiuridiche – 3. Una disciplina giuridica della sperimentazione clinica pediatrica tra esigenze di tutela e progresso – 3.1. Il beneficio diretto del minore: ostacolo alla sperimentazione o criterio per una sperimentazione incondizionata? – 3.2. Determinazione del rischio e del rapporto rischi-benefici per il minore – 3.3. L’assenso informato del minore ed il suo riconoscimento giuridico – 3.4. L’interesse del minore per un consenso condiviso – 3.5. Ruolo del Comitato Etico nella sperimentazione clinica pediatrica – 4. Alcune conclusioni.

1. Premessa

Come noto, il minore è, per definizione, un soggetto vulnerabile il cui sviluppo psico-fisico non è ancora completo e che, pertanto, necessita di particolare tutela in quanto dipendente dalle decisioni, dalla protezione e dalle cure degli adulti. Il suo processo di maturazione comporta, al tempo stesso, una progressiva presa di conoscenza della propria dimensione fisica, del proprio corpo e del mondo che gli sta intorno, della propria dimensione giuridica, dei propri interessi e dei propri diritti.

È evidente, quindi, che parlare di sperimentazione clinica in ambito pediatrico, vuol dire innanzitutto operare, più che altrove, quel necessario confronto tra l’esigenza di consentire alla scienza di progredire e di portare benefici a lungo termine, e la necessità di tutelare la persona e i beni, indissolubilmente legati ad esso, della vita, della salute e della dignità.

* Dottoressa in Giurisprudenza, Università degli Studi di Trento. Mail: annarosa.alfonzo@virgilio.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

Il valore prioritario della sperimentazione come strumento di incremento del sapere scientifico è innegabile: essa, in quanto necessaria per la lotta alla malattia, se condotta in modo corretto e in condizioni che possano dirsi eticamente accettabili, costituisce un servizio all'uomo, servizio dal quale non si possono escludere i minori. Tuttavia, fino ad oggi, la necessità di proteggere la salute del minore dai rischi insiti in ogni protocollo sperimentale, ha portato ad una sorta di paradosso morale: ovvero ha determinato la pressoché totale mancanza di studi clinici dedicati ai minori, con il conseguente utilizzo per essi di farmaci testati esclusivamente negli adulti, ugualmente dannosi per la loro salute.

Dal punto di vista giuridico, il diritto risente inevitabilmente delle questioni bioetiche sottese alla sperimentazione clinica con il minore, rispetto alle quali manca ancora un orientamento sociale condiviso e di conseguenza un indirizzo consolidato da seguire. Da ciò è derivata la ritrosia del legislatore a prendere posizione, lasciando spazio ad incertezze del quadro giuridico che non garantiscono in alcun modo i soggetti coinvolti da potenziali abusi, i quali possono tradursi persino in una negazione vera e propria di quel diritto fondamentale che è il diritto alla salute. Non sorprenderà nemmeno l'attuale mancanza di una disciplina giuridica della materia completa ed organica, tanto che, anche per quei profili per così dire 'classici' che attengono alla responsabilità dello sperimentatore, l'elaborazione dottrinale e giurisprudenziale è ancora carente, non ultimo per l'esiguità, al momento, della casistica portata al vaglio dell'autorità giudiziaria¹.

Risulta opportuna, dunque, una riflessione sulla capacità del diritto di svolgere un contemperamento degli interessi che vengono in gioco quando si parla di sperimentazione clinica con il minore, indagando sull'adeguatezza delle categorie giuridiche tradizionali, nonché sulla possibilità di strumenti normativi nuovi, necessari in un settore "eticamente divisivo" come questo.

Il punto di partenza di quest'indagine, pertanto, non può che essere una preliminare analisi fattuale che evidenzi, anche attraverso dati statistici, l'attuale *status* degli studi clinici sulla popolazione pediatrica in Italia e in Europa, indagine necessaria anche a comprendere le difficoltà di varia natura sottese alla sperimentazione clinica con il minore.

2. La ricerca clinica pediatrica oggi

Sebbene negli ultimi dieci anni vi sia stato un progresso della ricerca nella farmacologia clinica applicata alla pediatria, grazie anche al ruolo centrale svolto dalla società scientifica nel cercare d'evidenziare l'importanza di promuovere studi clinici in ambito pediatrico, l'attuale carenza degli stessi è ancora internazionalmente riconosciuta.

Dati statistici mostrano come le somministrazioni farmaceutiche pediatriche siano centinaia di milioni ogni anno. In Italia uno studio dell'Osservatorio ARNO² del 2011 ha stimato che su una popolazio-

¹ F. GIUNTA, *Lo Statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, in *Dir. pubbl.*, 2, 2002, pp.623 ss.

² L'ARNO è un osservatorio multicentrico delle prestazioni sanitarie erogate dal SSN, è composto da una rete di 31 ASL sparse sul territorio nazionale, alle quali viene fornito un Data Warehouse clinico con i dati raccolti per ogni singolo paziente. L'integrazione di questi dati con quelli anagrafici ed ulteriori flussi informativi permette di esplorare in dettaglio gli interventi sul singolo assistito e consente d'elaborare progetti di Disease

ne di 1.139.388 bambini da 0 a 13 anni appartenenti a 28 ASL italiane, nel corso dell'anno 2010, il 57.7% di essi ha ricevuto la prescrizione di almeno un farmaco, il 57.2% una prestazione specialistica e il 6.9% ha subito almeno un ricovero ospedaliero o un accesso in Day Hospital. Rispetto al totale delle prestazioni assistenziali, si evidenzia che il 16% dei bambini ha usufruito solo di prestazioni specialistiche, mentre circa il 60% è stato trattato con farmaci, il più della metà delle volte in associazione ad una prestazione specialistica.³ Queste percentuali rilevate nel 2010 non si discostano molto da quelle degli anni precedenti e, leggendole in riferimento a problemi assistenziali simili, si ricava che vi è una sostanziale stabilità nella prescrizione. Neppure negli ultimi anni ci sono state significative variazioni, infatti l'ultimo rapporto dell'Osservatorio sull'impiego dei medicinali dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) conferma che la prevalenza d'uso dei farmaci è stata con più alti livelli proprio nella popolazione pediatrica, oltre che in quella anziana, e che la metà dei bambini ha ricevuto almeno una prescrizione durante l'anno⁴.

La situazione non cambia nel resto d'Europa, dove il consumo dei farmaci tra la popolazione pediatrica europea vede al vertice dei consumi, come in Italia, gli antibatterici ad uso sistemico, corticosteroidi e farmaci per le patologie ostruttive delle vie aeree⁵.

A questi dati, che spiegano il livello di esposizione all'uso dei farmaci della popolazione pediatrica, si contrappongono quelli relativi ad un altro importante fenomeno, ovvero l'utilizzo in ambito pediatrico di farmaci *off label*. L'uso di farmaci *off label* consiste nell'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato⁶.

In tutto il mondo meno del 15% di tutti i farmaci commercializzati e meno del 50% di quelli espressamente destinati al bambino, vengono commercializzati sulla base di prove cliniche attestanti le specifiche caratteristiche di rischio/beneficio nel bambino⁷.

In Italia, in particolare, è stato rilevato che nel 1997 i farmaci commercializzati sulla base di prove cliniche dimostrate nel bambino erano solo 123, pari all'1.3% su un totale di circa 10.000 farmaci commercializzati. La percentuale di farmaci autorizzati per l'età pediatrica, con l'eccezione di vaccini e farmaci per la terapia dell'AIDS, è rimasta molto bassa anche negli anni successivi e nell'ambito dei

Management, Bench Marking, appropriatezza prescrittiva, studi di coorte e registri di patologia. Attivo da più di 20 anni, contiene i dati di circa 10 milioni di abitanti.

³ Rapporto OSSERVATORIO ARNO 2011, Volume XVI - Collana “Rapporti ARNO”.

⁴ I dati sono raccolti nel Rapporto OSMED 2014, reperibile all'indirizzo internet <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>, consultato in data 01.10.2015.

⁵ Le principali patologie ostruttive delle vie aeree sono l'asma, le allergie respiratorie, la bronco pneumopatia cronica ostruttiva, le malattie professionali polmonari, la sleep apnea sindrome e l'ipertensione polmonare.

⁶ L'autorizzazione all'impiego di questi farmaci nel nostro Paese è avvenuta inizialmente con la Legge n. 648/1996, seguita dal Provvedimento del 20 Luglio 2000 (*Istituzione dell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 648/1996*). Successivamente il legislatore italiano è intervenuto chiarendo gli ambiti esatti entro cui può legittimamente collocarsi la prescrizione *off label*, mediante la Legge n. 94/1998 cd. Legge di Bella. In ambito europeo la disciplina in materia è dettata dalla Direttiva Europea n. 2001/83/CE.

⁷ European Commission, *Better medicines for children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products*, 2002, consultabile all'indirizzo internet:

[http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_reportcom\(2013\)443_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_reportcom(2013)443_en.pdf).

nuovi farmaci autorizzati dall'EMA (European Medicines Evaluation Agency)⁸. L'uso *off label* nel 2001 è stato calcolato in Europa come pari a circa il 60% di tutte le prescrizioni pediatriche con prevalenza nel reparto neonatale e nei ricoveri ospedalieri piuttosto che per le normali prescrizioni.

Tale utilizzo è risultato essere causa di un importante aumento degli eventi avversi, anche mortali, più frequenti e più gravi di quelli già noti negli adulti, e di una frequenza di errore terapeutico che in pediatria risulta essere fino a 12 volte maggiore che per l'adulto⁹. Uno studio della McGill University di Montreal e del Massachusetts College of Pharmacy and Health Science, segnalato anche dall'AIFA, ha evidenziato, in seguito ad uno studio condotto tra il 2005 e il 2009, che l'utilizzo di farmaci *off label* provoca un aumento degli effetti avversi soprattutto se questo avviene senza il sostegno di prove; in particolare se l'uso di questi farmaci è accompagnato da prove scientifiche consistenti il tasso di eventi avversi è praticamente equivalente a quello derivate dall'uso di farmaci *on label*, mentre sale nei casi in cui l'uso non è accompagnato da una forte evidenza scientifica, con un conseguente aumento anche dei costi medi per evento avverso, considerando le possibili visite al pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri¹⁰.

La sottovalutazione delle differenze tra il minore e l'adulto ha portato, dunque, in questi anni a curare i bambini come "adulti in miniatura" con farmaci *off label* non adatti a loro, il cui utilizzo è diretta conseguenza della carenza di sperimentazioni cliniche pediatriche. Dati AIFA relativi al periodo 2000-2006 mostrano infatti che su 4252 sperimentazioni cliniche autorizzate nel nostro paese, solo l'1.3% comprendeva soggetti fra 13 e 18 anni, e solo l'8.2% ha arruolato anche pazienti minori di 12 anni¹¹. Analogamente, nel periodo 2004-2009 solo il 9.8% delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel nostro paese comprendeva soggetti fra 13 e 18 anni, e l'8.9% ha arruolato pazienti fino a 12 anni; solo 70 studi avevano la pediatria come area terapeutica principale¹². Nel 2011 su 676 studi clinici autorizzati meno del 10% ha coinvolto minori di 18 anni, nel 2013 solo il 14.1% pari ad 82 studi clinici, e nel 2014 si assiste addirittura ad un calo nella percentuale del 13.9%¹³.

Si evince, dunque, che la problematica dei farmaci *off label* è anche, e forse soprattutto, una questione regolatoria, di controllo e d'informazione che espone però il minore a dei rischi notevoli e da non sottovalutare. La necessità di promuovere una ricerca farmacologica orientata agli "under 12" è fortemente sentita ormai nel mondo medico, infatti proprio il presidente della Federazione dei Medici Pediatrici (Fimp), Giuseppe Mele, ha ribadito che da 30 anni non ci sono nuovi farmaci in pediatria e

⁸ A. CECI, G. REGGIARDO, *Utilizzo di prodotti farmaceutici non documentati nella pratica pediatrica in Italia*, in *The Italian Journal of Pediatrics*, 1997, 23, pp. 959-66; per valutazioni sul punto cfr B. HOREN, J. L. MONTASTRUC, M. LAPEYRE-MESTRE, *Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients*, in *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*, 2002, 54, pp.665-670; M. RATNER, T. GURA, *Off-label or off limits?*, in *Nature Biotechnology*, 2008, pp.867-875.

⁹ Conduzione di sperimentazioni cliniche in pediatria di base. Linee guida nazionali di riferimento, 20 Maggio 2004.

¹⁰ B. CHESTER, I. GOOD, F. WALID, M. GELLAD, *Off-label Drug Use and Adverse Drug Events*, in *JAMA Internal Medicine*, 2015, 176, pp. 63-64; consultabile al sito web: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid>; per valutazioni sul punto cfr R. DRESSER, J. FRADER, *Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight*, in *The journal of law, medicine & ethics*, 2009, 37, pp.476-396.

¹¹ AIFA, *6° Rapporto Nazionale*, 2007, <http://www.agenziafarmaco.gov.it>.

¹² AIFA, *9° Rapporto Nazionale*, 2010, <http://www.agenziafarmaco.gov.it>.

¹³ AIFA, *11° Rapporto Nazionale*, 2012; *13° Rapporto Nazionale*, 2014; *14° Rapporto Nazionale*, 2015, consultabili al sito web : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.

che mentre, dopo decenni di battaglie, la medicina di genere si è affermata, quella destinata ai più piccoli non esiste ancora. È emerso anche che per garantire risposte appropriate ai nuovi bisogni di salute, tra cui il miglioramento assistenziale del bambino con patologie croniche e la presa in carico completa delle fasce deboli e degli adolescenti, sarebbe opportuno, predisporre innanzitutto una nuova “rete” di studi pediatrici che risponda ai diversi bisogni di assistenza sia nelle grandi aree metropolitane che nei piccoli comuni, così da ottenere aggregazioni “monoprofessionali” che garantiscano la specificità dell’assistenza pediatrica e la continuità delle cure tra territorio ed ospedale¹⁴.

È evidente, pertanto, che l’esigenza di una migliore gestione delle malattie tra i minori non può essere ignorata dal legislatore, sia nazionale che europeo, il quale dovrebbe cercare di non lasciare inavvisi i bisogni collettivi emergenti, facendosene garante, anche alla luce dell’impatto economico che ne deriva e che può assumere importanza significativa nelle scelte di politica del diritto. qualità della vita¹⁵.

2.1. La complessità di studi clinici pediatrici ad hoc: difficoltà biogiuridiche

Se è vero che il diritto a livello nazionale, europeo ed internazionale è chiamato a tenere il passo con la consapevolezza in divenire della reale necessità di studi clinici pediatrici, è anche vero che la dimensione giuridica risente di tutte quelle difficoltà, di natura varia e sfaccettata, che hanno relegato da sempre la sperimentazione con il minore nei panni di una sorta di *Cenerentola* della sperimentazione clinica.

Infatti, gli studi clinici in età pediatrica incontrano, innanzitutto, difficoltà di carattere economico-metodologico, dato che le malattie pediatriche sono spesso più rare delle loro controparti negli adulti e, pertanto, richiedono più tempo e risorse in fase di progettazione. Anche con riferimento a disturbi relativamente comuni, quali le malattie infettive e la salute mentale, comunque, gli studi clinici pediatrici risultano maggiormente complessi perché si rende necessario un frazionamento ulteriore del campione per sottoclassi d’età affinché lo studio sia valido, determinando così, un incremento dei costi a scapito degli investimenti¹⁶.

Le storiche resistenze delle aziende farmaceutiche ad investire nella ricerca clinica pediatrica sono alimentate, ancora, dal fatto che un protocollo sperimentale per bambini deve essere disegnato con

¹⁴ Così nell’articolo *I Pediatri: “Trent’anni senza ricerca sui farmaci per bambini”*, in *Tuttoscienze*, Febbraio, 2013.

¹⁵ C.E. JONSSON, K. SCHÜLDT, J. LINDER, V. BJÖRNHAGEN, J. EKHOLM, *Rehabilitative, psychiatric, functional and aesthetic problems in patients treated for burn injuries--a preliminary follow-up study*, in *Acta Chir Plast.*, 1, 1997, 3.

¹⁶ Il bambino infatti è un soggetto in evoluzione nel quale organi e funzioni sono caratterizzati da una modificazione continua. Ciò fa sì che vi sia una risposta diversa, di volta in volta, ai medicinali a seconda della fase di maturazione. In particolare nel soggetto sotto i 16 anni cambiano di continuo le caratteristiche d’assorbimento del farmaco, quelle farmacocinetiche, farmaco-metaboliche, caratteristiche di eliminazione, caratteristiche farmacodinamiche e i parametri farmaco tossicologici quali la DLT (tossicità dose limitante) e la DMT (dose massima tollerata).

Nei soggetti al di sotto dei 16 anni i farmaci si distribuiscono diversamente a seconda del rapporto tra massa corporea e grassi pesanti, e possono alterare i processi di maturazione psicologica e cognitiva, inoltre possono interferire con la crescita delle parti ossee che in questa fase sono molto attive. Nell’età puberale la situazione risulta ancora più delicata dato che si attivano diversi processi metabolici che richiedono la modifica di dosaggi di medicinali potenzialmente ben tollerati. Infine durante l’adolescenza il farmaco può interferire con l’azione degli ormoni sessuali e con i rapidi processi d’accrescimento connessi con la pubertà.

caratteristiche peculiari: non solo lo studio deve rispondere a quesiti che hanno rilevanza nel trattamento della patologia in atto, ma deve anche essere semplice e pragmatico cercando di riflettere una situazione di terapia che trovi il proprio collocamento all'interno di una realtà pratica e non solo teorica. In particolare, è importante tenere a mente il fatto che la vita del bambino include la scuola, il gioco, e di conseguenza si manifesta una difficoltà oggettiva ad interrompere la routine quotidiana per assumere dei farmaci. Per avere statistiche sufficientemente ampie, inoltre, la maggior parte degli studi clinici sui bambini deve coinvolgere vari centri (studi multicentrici), con conseguenti costi per le strutture e per i tempi, anche burocratici, più lunghi¹⁷.

La sperimentazione pediatrica, avendo al centro un soggetto vulnerabile quale il minore, è gravata poi da preoccupazioni di tipo etico. Il minore ha infatti diritto ad utilizzare i medicinali nella stessa condizione di sicurezza di un adulto, ma la specificità della sua posizione rende necessarie garanzie di tutela maggiori. La ricerca sui pazienti, in generale, è un momento delicato della relazione tra medico e malato, perché la cura innovativa proposta non garantisce in assoluto un beneficio migliore di quello derivante dalla cura già utilizzata. Quando il paziente è un bambino le perplessità sono maggiori, proprio perché mentre un adulto è tendenzialmente in grado di formulare scelte autonome e informate, al bambino manca, in molti casi, il necessario grado di comprensione per formulare opzioni consapevoli. Si pongono dunque domande complesse alle quali è difficile dare risposte definitive. Per esempio, ci si chiede quanto debba essere spiegato al piccolo paziente, chi possa avere l'ultima parola sulle sue cure o a che età il parere del minore possa avere un ruolo di peso sulle scelte operate dal medico che lo ha in trattamento.

Per tali ragioni, dunque, il diritto non è ancora riuscito ad adattare l'utilizzo del sapere scientifico, che per ampliare i suoi confini di conoscenza non può non passare anche attraverso la sperimentazione clinica, alle esigenze cliniche di una categoria ristretta, come quella dei minori.

3. Una disciplina giuridica della sperimentazione clinica pediatrica tra esigenze di tutela e progresso

La disciplina della sperimentazione clinica in ambito pediatrico, per le ragioni che sopra si è cercato di analizzare, risulta frammentata ed eterogenea. Essa, infatti, è regolata da fonti diverse, anche dal punto di vista gerarchico, succedutesi nel tempo con l'intento di coordinarsi ma che finiscono poi per intersecarsi a vicenda. Ciò nonostante, è possibile tentare di rintracciare un filo conduttore del percorso di costruzione normativa svolto dal legislatore, così da poter evidenziare gli attuali limiti, nonché riflettere su possibili percorsi legislativi futuri.

Il punto di partenza è rappresentato sicuramente dalle affermazioni di principio in materia provenienti dalle convenzioni internazionali che impongono particolari garanzie proprio per soggetti come i minori i quali, da un lato potrebbero essere oggetto di strumentalizzazioni, dall'altro potrebbero su-

¹⁷ A. CECI, *La sperimentazione clinica in pediatria. Aspetti regolatori e metodologici*, in *Rivista italiana di Pediatria*, 2001, 27, pp. 446-452; I. M. HEIN, P. W. TROOST, M.C.DE VRIES, C. A. J. KNIBBE, J. B. VAN GOUDOEVER, R. J. L. LINDAUER, *Why do children decide not to participate in clinical research: a quantitative and qualitative study*, in *Nature Reviews Pediatric Research*, 2015, 78, pp. 103-108; C. GIAQUINTO, *La sperimentazione clinica dei farmaci nei bambini: I trials in ospedale* in *Rivista italiana di pediatria*, 2001, 27, pp. 453-455.

bire discriminazioni alla rovescia venendo esclusi a priori dai vantaggi della sperimentazione. Le primissime importanti enunciazioni in materia di promozione e tutela dei diritti dell’infanzia, con particolare attenzione proprio al diritto alla salute del bambino, risalgono alla *Dichiarazione Internazionale sui diritti del Bambino* del 1959 e alla *Convenzione dei Diritti dell’Infanzia* del 1989¹⁸.

Successivamente, la Dichiarazione di Helsinki, adottata dall’Associazione Medica Mondiale (AMM) nel giugno 1964¹⁹, considerata la “Magna Charta” della sperimentazione umana e riferimento internazionale ineludibile per la ricerca biomedica, si è occupata per la prima volta della posizione dei soggetti vulnerabili nell’ambito della sperimentazione clinica, tra cui quella dei minori d’età²⁰.

I principi ivi enunciati, hanno trovato il loro corrispondente giuridico- normativo a livello internazionale nella *Convenzione del Consiglio d’Europa per la protezione dei diritti e della dignità dell’essere umano riguardo all’applicazione della biologia e della medicina: convenzione su diritti umani e biomedicina*, più semplicemente chiamata *Convenzione d’Oviedo*, risalente al 1997²¹.

Gli stessi principi sono, inoltre, costantemente richiamati dalle ineludibili direttive comunitarie in materia, ovvero la direttiva 507/91/CEE denominata *Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community*²², conosciuta e citata solitamente come GCP, che stabilisce gli

¹⁸ Quest’ultima all’art.24 afferma espressamente che “*Gli Stati parti riconoscono il diritto del minore di godere del miglior stato di salute possibile e di beneficiare di servizi medici e di riabilitazione. Essi si sforzano di garantire che nessun minore sia privato del diritto di avere accesso a tali servizi*”.

¹⁹ La Dichiarazione è stata successivamente emendata a varie riprese a seguito di consultazioni interne estese alla comunità scientifica internazionale medica e non, l’ultima versione è quella di Fortaleza 2013.

²⁰ Ad esempio la Dichiarazione dopo aver fornito la definizione di soggetti vulnerabili, tra i quali i minori, per garantire che la condizione di vulnerabilità non abbia come conseguenza la disuguaglianza, all’art. 19 prevede che a protezione di questi gruppi o singoli individui, per i quali i danni e gli eventi avversi derivanti dalla sperimentazione potrebbero risultare maggiori, vi siano specifiche forme di tutela. Allo stesso tempo la Dichiarazione vuole impedire che l’ineguaglianza derivi dal fatto di voler fornire un’eccessiva protezione ai soggetti vulnerabili e dunque si finisca per escluderli quasi completamente dagli studi clinici e di conseguenza anche dai benefici che da essi derivano. Pertanto all’articolo 13 viene precisato che «*ai gruppi scarsamente rappresentati nella ricerca biomedica dovrebbe essere garantita un’adeguata partecipazione*» e ciò nonostante i bisogni dei soggetti vulnerabili siano specifici e necessitino di strategie diverse, non standardizzate ma flessibili.

²¹ L’importanza prioritaria che la Convenzione riconosce al rispetto della volontà della persona e alla tutela della dignità umana, emerge con chiarezza dall’art. 6 della Convenzione, il quale dopo aver affermato che: *quando, secondo la legge, un minore non ha la capacità di dare consenso ad un intervento, questo non può essere effettuato senza l’autorizzazione del suo rappresentante, di un’autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge*, sancisce anche che *il parere di un minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità*. Ciò dimostra che per il legislatore internazionale in nessun caso, neppure quando si tratti di un minore d’età, l’impossibilità del soggetto di partecipare direttamente ad una scelta, comporti la sua piena sostituzione da parte di qualcun’altro, anzi si vuole garantire il più possibile la capacità d’autonomia del minore e per fare ciò deve essere valutato caso per caso – come spiega la relazione esplicativa della Convenzione – la natura del protocollo, l’età e la capacità di discernimento del minore.

²² La Direttiva 91/ 507 CEE del 19 luglio 1991 modificava l’allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio Europeo (G.U. dell’Unione europea L. 147 del 09/06/1975), relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossico-farmacologici, e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali. A sua volta la direttiva 75/318/CEE modificava la direttiva 65/65/CEE (G.U. dell’Unione europea 22 del 09/02/1965) che rappresenta il primissimo tentativo di ravvicinamento delle disposizioni legislative e regolamentari degli Stati membri in materia, infatti essa indica le informazioni ed i

standard per la ricerca clinica sui prodotti medicinali; e la direttiva 2001/20/CE *Ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano*²³. Quest'ultima direttiva entrata in vigore nel maggio 2004 rappresenta il primo atto vincolante adottato dalle istituzioni comunitarie in cui si prende in considerazione specificamente la sperimentazione clinica pediatrica. Il suo recepimento da parte del legislatore italiano, mediante il decreto legislativo del 24 giugno 2003, n. 211, ha permesso di colmare il vuoto normativo in materia; fino ad allora, infatti, nel nostro Paese l'attività medica e di ricerca era guidata principalmente dai principi generali dell'ordinamento contenuti nella Costituzione e dalle norme deontologiche poste dai relativi ordini professionali.

A livello europeo un ulteriore importante passo normativo nell'ambito della ricerca è rappresentato dal *Regolamento Europeo per la sperimentazione di farmaci ad uso pediatrico* (CE) n. 1901/2006²⁴, entrato in vigore in tutti i Paesi dell'Unione il 26 Gennaio 2007, il quale mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di farmaci studiati per la popolazione che copre la fascia d'età da 0 a 18 anni, così da garantirne l'uso solo in seguito a studi clinici di elevata validità scientifica ed etica e di un specifica autorizzazione all'uso pediatrico, incentivando le informazioni disponibili sull'uso di questi medicinali. A tal fine il Regolamento si avvale di diversi strumenti giuridici, quali: il Comitato Pediatrico, l'Autorizzazione all'Immissione In commercio per Uso Pediatrico, il Piano d'Indagine Pediatrica e una serie di altri strumenti di informazione, trasparenza, e incentivo alla ricerca²⁵.

Non si può non citare, infine, la più recente ed importante novità nel panorama legislativo in materia di sperimentazione clinica, ovvero il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano²⁶, che il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea, ed il 28 maggio 2016 è entrato in vigore, abrogando la direttiva n. 2001/20 della quale mira a colmare le lacune²⁷.

documenti da allegare alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale, ma non emerge ancora propriamente il concetto di buona pratica clinica.

²³ Pubblicata nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L. 121/34 del 01/05/2001 consultabile al sito internet: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32000L0020/>.

²⁴ Il Regolamento è stato pubblicato sull'*Official Journal of the European Union*, ed è consultabile al sito web: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm#reg/; esso modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004.

²⁵ Da quanto emerso dalla Relazione generale trasmessa nel 2013 dalla Commissione europea al Parlamento e Consiglio europeo, il Regolamento ha determinato un effettivo cambiamento negli orientamenti delle società farmaceutiche: mentre queste prima guardavano alla popolazione adulta come al proprio mercato principale, prendendo in considerazione quasi per nulla la ricerca sull'impiego potenziale di un medicinale nella popolazione pediatrica, in seguito agli obblighi introdotti dal Regolamento esse considerano lo sviluppo a fini pediatrici parte integrante dell'attività complessiva di sviluppo di un medicinale. La Relazione è reperibile all'indirizzo web: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013DC0443&from=IT/>.

²⁶ Consultabile all'indirizzo web: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2014:158:FULL&from=IT/>.

²⁷ Uno degli aspetti introdotti dalla nuova legislazione di cui potrebbe giovare principalmente l'area terapeutica pediatrica è la *sperimentazione clinica a basso livello d'intervento*, valutata come tale in considerazione del criterio dell'intervento anziché di quello del rischio, concentrando in questo modo la valutazione sul medicinale e sul protocollo di studio, evitando una eccessiva soggettivizzazione nella valutazione e individuando una maggiore responsabilità da parte del medico o dello sponsor fin dalla fase di arruolamento del soggetto. Tutto ciò

Senza inoltrarsi nelle specifiche previsioni di ognuno dei documenti cui si è fatto riferimento, preme in questa sede evidenziare quello che è il minimo comune denominatore che caratterizza la disciplina giuridica tanto a livello nazionale, quanto sovranazionale. Innanzitutto, rileva il costante tentativo da parte del legislatore di bilanciare l'esigenza di protezione del minore, che nasce dalla vulnerabilità che contraddistingue i piccoli pazienti stessi, con la necessità di non ostacolare insensatamente il progresso scientifico, che è insieme individuale e collettivo.

Infatti, di fronte al dilemma tra la responsabilità, morale e giuridica, propria dell'adulto e dell'intera società, di tutelare il minore da pregiudizi al suo benessere e la necessità di non sottrarlo ai progressi della scienza, garantendogli una medicina che poggi su risultati scientifici, prodotti in esito ad una buona ricerca, si rivela opportuno non riferire l'accettabilità etica alla sperimentazione in sé, quanto piuttosto concentrare l'attenzione sulla metodologia della ricerca. È cioè necessario valutare se la sperimentazione con il minore sia ragionevole dal punto di vista etico, a seconda del modo in cui venga svolta.

Pertanto, da questo indispensabile bilanciamento, nascono i limiti giuridici alla sperimentazione clinica in ambito pediatrico, che trovano fondamento nei suddetti testi normativi nazionali e internazionali, i quali individuano le specifiche condizioni in presenza delle quali la ricerca clinica con il minore è lecita. Tali condizioni di liceità si possono così sintetizzare:

- a) *principio di beneficenza diretta* in base a cui la sperimentazione deve essere veramente utile alla salute del minore in termini di cura, e i benefici devono essere proporzionati ai rischi;
- b) *principio di sussidiarietà* secondo il quale non deve cioè essere possibile ottenere risultati equivalenti mediante progetti di ricerca su persone adulte in grado di acconsentirvi;
- c) il principio del *consenso del rappresentante legale del minore* dato nell'interesse presumibile del minore e per il suo bene;
- d) la *supervisione indipendente del progetto di ricerca* da parte di un Comitato Etico.

Nessuno di questi criteri, però, risulta nei fatti lineare e dirimente come una sua enunciazione potrebbe *prima facie* far apparire. Di seguito, si cercherà, pertanto, di riflettere sulle principali difficoltà che essi incontrano in fase di applicazione pratica, sia al fine di valutare le possibili declinazioni alternative di questi principi normativi, sia per comprendere la loro reale efficacia nel bilanciare le istanze collettivistiche da cui nascono i doveri di solidarietà e la necessità di tutela del minore.

3.1. Il beneficio diretto del minore: ostacolo alla sperimentazione o criterio per una sperimentazione incondizionata?

È ormai consolidata la distinzione tra: *sperimentazione non terapeutica* o *pura* (quella ricerca con finalità principalmente conoscitive che prescinde da obiettivi immediatamente curativi) e *sperimentazione terapeutica* (che opera in rapporto diretto con la patologia e può avere una ricaduta diretta sulla salute del paziente che si sottopone alla sperimentazione)²⁸. Tuttavia, la letteratura sul tema mo-

facilita la ricerca scientifica senza comportare pregiudizio alcuno per il soggetto/paziente, il quale verrà valutato sempre in relazione al protocollo di studio, con un'informazione adeguata e condivisa.

²⁸ E. PALERMO FABRIS, *La sperimentazione clinica: profili giuridici*, in L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di Biodiritto. I diritti in medicina*, diretto da S. RODOTÀ e P. ZATTI, Milano, Giuffrè, 2011, pp. 643-704; F. GIUNTA, *Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, in Dir. Pubblico, 2002, pp. 629-643.

stra come la distinzione tra i due tipi di ricerca non sia così netta, e ci sia in realtà una sorta di continuità tra sperimentazione con e senza beneficio terapeutico per il paziente. La sperimentazione, infatti, è orientata per definizione, all'acquisizione di nuove conoscenze, quindi sottende sempre uno scopo "non terapeutico". Inoltre, nella sperimentazione terapeutica, come nella sperimentazione pura, il soggetto coinvolto corre dei rischi che possono essere minimi ma probabili, oppure elevati ma assolutamente improbabili²⁹. Di fronte al rischio, che è una componente ineliminabile della prassi medica, un soggetto adulto può stabilire l'accettabilità di esso in rapporto ai benefici, attraverso un atto di libera scelta espressa attraverso il consenso informato. La domanda che ci si pone è se sia lecito far correre ad un minore, incapace di prestare il proprio consenso, i rischi insiti di una sperimentazione da cui non trae alcun beneficio diretto e, ancora, se il consenso sostitutivo prestato dal legale rappresentante possa bastare a legittimare la partecipazione del minore ad uno studio non terapeutico.

La partecipazione dei minori alla ricerca non terapeutica, rappresenta una problematica che sul piano etico implica una riflessione più ampia sul significato morale della ricerca e del consenso informato, sulla concezione generale della relazione medico-paziente e del valore della socialità³⁰.

Due sono le posizioni antitetiche che a partire dagli anni '70 sono state protagoniste del dibattito in materia. La prima è quella che si oppone alla sperimentazione pediatrica non terapeutica sulla base del fatto che il minore è incapace di dare un valido consenso, ma ha al massimo la possibilità d'esercitare un diritto di veto³¹. Secondo questo argomento, in assenza di un esplicito consenso³², che rappresenta il *canone di lealtà* nella relazione tra medico-paziente e in assenza di un beneficio diretto, il minore finirebbe per essere trattato come un mezzo e non più come fine, risultando così strumentalizzato a favore di terze persone; e ciò configurerebbe una violazione della dignità umana, tutelata dalla Costituzione. La principale obiezione che viene fatta a questa tesi è di tipo pratico: l'esclusione assoluta delle persone non in grado di fornire il proprio consenso ostacolerebbe il progresso della medicina pediatrica, per esempio nel caso dell'ulteriore sviluppo di procedure diagnostiche per le quali sono necessarie analisi su bambini sani (che potrebbero consistere anche solo nel prelievo di una piccola quantità di sangue) per rilevare valori normali e di riferimento indispensabili quali valori standard per la diagnostica di anomalie e malattie. Dalla ricerca verrebbero inoltre esclusi anche i bambini gravemente malati i quali, mediante la partecipazione a uno studio, non potrebbero più sperare in alcun beneficio terapeutico individuale, per cui verrebbero ostacolati i progressi nel riconoscimento e nella cura proprio di queste pericolosissime malattie³³.

²⁹ F. GIUNTA, *Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, in Dir. Pubblico, 2002, p.630.

³⁰R. MORDACCI, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee-guida* Milano, FrancoAngeli,1997, pp.198-207.

³¹ Il primo a sostenere questa posizione è stato P. RAMSEY, autorevole eticista americano, nella sua opera *The Patient as Person*, Yale university press, 1970.

³² Questa nozione di consenso vede la relazione tra medico e paziente basata sulla fiducia reciproca e sulla leale dedizione del primo al secondo in forza del mandato sociale che il medico ha. Nel caso della sperimentazione, il *canone di lealtà*, secondo questa concezione, impone che nessuno sia incluso in un protocollo sperimentale senza il suo esplicito consenso.

³³ Parere n. 16/2009 della Commissione Nazionale Svizzera d'etica per la medicina (NEK-CNE), *La ricerca sui bambini*, Berna, marzo 2009, pp. 27-28; disponibile all'indirizzo www.nek-cne.ch.

La seconda posizione etica individua invece nel principio di solidarietà la possibile legittimazione della ricerca senza alcun beneficio individuale per il minore³⁴. Vale a dire, che entro limiti piuttosto precisi (lo studio non può essere condotto su adulti, i rischi devono essere minimi, il dolore e il disagio devono risultare ridotti il più possibile), è ritenuto eticamente accettabile che i genitori consentano alla partecipazione in luogo del loro bambino, perché questi dovrebbe consentire in forza della sua stessa socialità umana; quest'ultima appartiene agli esseri umani in quanto tali, e non in relazione all'età ed impone di promuovere valori come il beneficio per altri³⁵. Non è mancato chi ha replicato che subordinare il bambino ad un interesse di solidarietà è in contraddizione con il diritto della personalità secondo cui ognuno può decidere solo personalmente se agire o meno in maniera altruistica o egoistica; questo diritto della personalità varrebbe anche per i bambini. E anche se risultati empirici indicano che nel caso di bambini malati e dei loro genitori viene constatata una forte disponibilità a partecipare ad una ricerca senza alcun possibile beneficio individuale, tale solidarietà non può comportare per il bambino l'obbligo di svolgere azioni altruistiche³⁶.

Una posizione intermedia tra le due delineate, è quella che si avvale del concetto di *utilità collettiva* come limite determinante al dovere di solidarietà, sul quale per altro si basa; tuttavia volendo usare la clausola dell'utilità collettiva per legittimare sul piano etico la ricerca priva di beneficio diretto per il minore, si riscontrano comunque degli aspetti problematici. Se infatti il concetto di collettività viene riferito al gruppo di persone che si trovano nella medesima situazione, dal punto di vista anagrafico e della malattia, il bambino dovrebbe essere solidale solo con il *proprio gruppo* rappresentato da bambini nelle medesime condizioni. In questo modo però non si potrebbero giustificare quelle sperimentazioni vantaggiose per esaminare malattie degli adulti, le quali possono essere considerate comunque nell'interesse del bambino, dato che anch'egli un giorno sarà adulto. Se invece si interpreta il concetto di collettività come una sorta di beneficio personale esteso, in base al quale il beneficio del gruppo specifico si considera finalizzato al bene individuale, comunque l'utilità collettiva non costituisce un beneficio diretto per il singolo minore³⁷.

È indubbio che si possa configurare un *interesse oggettivo* al progresso della medicina pediatrica, così come di ogni altro campo medico. Per oggettivo s'intende un interesse generale attribuibile a ogni essere umano, a causa della possibilità dello sviluppo di nuove malattie che in futuro potrebbero affliggere qualunque bambino. Tuttavia non deve sfuggire che, se da una parte l'eventuale beneficio è goduto dal paziente, dalla collettività e dallo sperimentatore stesso, l'eventuale costo biologico è pagato, in caso di fallimento, esclusivamente dal primo soggetto. Quindi il rimando a concetti come la

³⁴ Il principale esponente di questa tesi è stato R.A. MCCORMICK, teologo morale gesuita che ha fortemente contribuito all'etica. Di questo tema si è occupato in *Proxy Consent in the Experimentation Situation*, in *Perspectives in Biology and Medicine*, 18, 1974.

³⁵ R. MORDACCI, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee-guida* Milano, FrancoAngeli, 1997, pp.198-207.

³⁶ Questa obiezione è stata formulata principalmente da K. SEELMANN, *Drittnutzige Forschung an Einwilligungsunfähigen*, in Donatsch, A. FORSTER, M. SCHWARZENEGGER, C. (Ed.), *Festschrift für Stefan Techsel zum 65. Geburtstag*, Zurich: Schulthess, 2002, pp.569-587.

³⁷ Parere n.16/2009, *La ricerca sui bambini*, cit., pp.28-30.

solidarietà, l'utilità collettiva o l'interesse oggettivo non sono sufficienti ad autorizzare la sperimentazione senza beneficio diretto per il minore, ma possono dimostrarne il valore³⁸.

Alla luce delle considerazioni svolte, si ritiene che un divieto generale della sperimentazione senza alcun beneficio diretto per il minore sia in contrasto con l'esigenza di non privare i piccoli pazienti dei benefici a lungo termine della ricerca; pertanto, dato che la priorità resta sempre quella di garantire e tutelare l'integrità e la salute dei minori, l'elemento decisivo potrebbe essere proprio la valutazione del rischio in ogni protocollo, attraverso una ponderazione caso per caso per stabilire l'ammissibilità di uno studio e quali soggetti possano parteciparvi. L'esclusione o la minimizzazione del rischio possono essere considerate sufficienti a giustificare la richiesta del consenso al rappresentante legale. Ovviamente sono determinanti anche gli altri parametri: l'osservanza del principio di sussidiarietà, il rispetto del dissenso del minore e, più in generale, la considerazione del vissuto del bambino in relazione a quell'esperienza: se le modalità e il contesto in cui avviene la connotassero come una forma di violenza, essa andrebbe inevitabilmente rifiutata³⁹. A questo punto è necessario quindi spostare l'attenzione sulla definizione di rischio accettabile.

3.2. Determinazione del rischio e del rapporto rischi-benefici per il minore

Come si è detto, nessuna sperimentazione è totalmente priva di rischi, pertanto sia i documenti etico-deontologici internazionali, che il legislatore nazionale, impongono che nel caso di soggetti incapaci di prestare il proprio consenso i rischi siano i minori possibili.

La difficoltà principale si riscontra però nel definire quale sia esattamente il contenuto dell'espressione *rischio minimo*. Neppure le varie differenziazioni fatte sul punto, come quelle di *minimal risk*, *minor increase over a minimal risk*, *more than minor increase over minimal risk*⁴⁰, risolvono il problema di fondo di come possa essere definito questo valore soglia. È opportuno a tal proposito operare una preliminare distinzione concettuale tra tre dimensioni che servono a determinare i rischi a cui va in contro il minore partecipando alla sperimentazione: la *probabilità* che un soggetto di studio possa subire un danno, il *grado* di gravità del danno e l'*accettabilità* del danno stesso⁴¹. Le soluzioni interpretative fornite per circoscrivere il criterio del rischio minimo sono state molteplici. Una prima soluzione propone di classificarlo solo come un pregiudizio a breve termine e non grave dello stato di salute: sarebbero ammissibili solo azioni non invasive quali osservazioni, la compilazione di questionari, prove (non invasive) delle urine oppure l'impiego di sangue a scopo di studio nell'ambito di un prelievo di sangue comunque effettuato⁴². Questa definizione appare però indeterminata dal punto di vista concettuale, anche perché non tiene conto della percezione soggettiva del rischio. Ad esempio, nel caso di procedure diagnostiche come una radiografia, ci si può sempre domandare se il

³⁸ Ibid.

³⁹ R. MORDACCI, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e linee-guida* Milano, FrancoAngeli, 1997, pp.198-207.

⁴⁰ Si tratta delle definizioni previste dalla legislazione della ricerca sull'essere umano vigente negli USA.

⁴¹ Parere n.16/2009, *La ricerca sui bambini*, cit., pp.24-26.

⁴² Royal College of Paediatrics, Child Health: Ethics Advisory Committee, *Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children*, 2000; consultabile all'indirizzo: http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/page/ADC%202000_2.pdf.

carico di radiazioni subito nel corso della stessa debba essere classificato come minimo oppure se sia più elevato.

Un altro possibile criterio interpretativo è quello che confronta e quantifica i rischi della ricerca con i pericoli quotidiani (rischio di decesso sulle strade, rischio di infortunio praticando uno sport). Tale confronto non chiarisce, tuttavia, quali siano i rischi accettabili sul piano etico per il minore nell'ambito di uno studio sperimentale: infatti, il bambino è esposto involontariamente a rischi della vita quotidiana rispetto ai quali è impotente, mentre può essere volontariamente protetto dai rischi della sperimentazione non prendendovi parte⁴³. Un ulteriore metodo di valutazione del rischio potrebbe essere misurare l'accettabilità dei pregiudizi in base ai rischi e agli inconvenienti fisici e psichici a cui dei genitori scrupolosi devono esporre il proprio figlio nella quotidianità familiare; l'inconveniente che può derivare in questo caso è quello d'intravedere un obiettivo educativo nella partecipazione ad una sperimentazione da cui il bambino non può attendere alcun beneficio individuale diretto⁴⁴.

Risulta evidente che soprattutto la componente soggettiva impedisce d'individuare parametri oggettivi per la stima dei rischi, pertanto non sembra possibile definire in generale, mediante standard fissi, quali rischi siano minimi e pertanto tollerabili per il minore. È preferibile, invece, compiere una valutazione che, di volta in volta, tenga conto del contesto e delle specifiche peculiarità dei minori coinvolti nello studio (ad esempio del grado di sviluppo e dello stato di salute). Questo compito è proprio del Comitato Etico il quale è chiamato a valutare il rapporto rischi-benefici. Un esempio paradigmatico delle difficoltà che si incontrano è quello del rilevamento di dati genetici: da un lato una conoscenza di simili dati potrà condizionare il bambino quando diverrà adulto, non avendo deciso personalmente cosa sapere su sé stesso, dall'altro lato un esame genetico potrebbe permettere di scoprire una patologia curabile e di iniziare per tempo le cure⁴⁵. È possibile valutare solo nel singolo caso, all'interno di un concreto protocollo sperimentale, quale sia la soluzione da preferire (per esempio custodia dei dati fino alla maggiore età). Un criterio che può aiutare nello svolgimento di queste complesse valutazioni, ma che come gli altri soffre delle descritte difficoltà in fase operativa, è quello di proporzionalità tra rischi-benefici. In base a tale principio occorre assumere un rischio tanto più grande quanto più grave è la situazione del bambino: se partecipando a uno studio è possibile salvargli la vita oppure migliorare notevolmente la sua qualità di vita il rischio è proporzionato ad un beneficio considerevole. Se invece manca un beneficio individuale diretto, l'utilità derivate a terzi dallo sviluppo di nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche non può giustificare un pregiudizio non accettabile del bene del bambino⁴⁶.

⁴³ L. F. Ross, R. M. Nelson, *Pediatric Research and the federal Minimal Risk Standard*, in *JAMA* 295 (7), 2006, pp.759-759; R.M. NELSON, L.F./ROSS, *In defense of a single standard of research risk for all children*, in: *J Pediatr* 147 (5), pp. 565-566.

⁴⁴ L. F. Ross, *Children, families, and health care decision-making*, Clarendon press Oxford, 1998.

⁴⁵ L. F. Ross, *Ethical and policy issues in pediatric genetics*, in *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics* 148C (1), 2008, pp. 1-7.

⁴⁶ Parere n.16/2009, *La ricerca sui bambini*, cit.

3.3. L'assenso informato del minore ed il suo riconoscimento giuridico

Anche il consenso informato è considerato da tutti i documenti etico - deontologici sulla sperimentazione clinica un'importante ed efficace garanzia per il rispetto dei diritti fondamentali dei soggetti coinvolti. Questa concezione nasce all'interno di un contesto culturale in cui si assiste all'abbandono della relazione medico-paziente impostata sul *paternalismo medico*⁴⁷, in cui cioè è il medico a rivestire la posizione centrale nell'iter diagnostico terapeutico, per privilegiare invece la centralità del paziente e soprattutto la sua autonomia, oggi considerata il principio etico dominante nel momento delle scelte terapeutiche⁴⁸. In ambito pediatrico l'affermarsi del consenso informato si è intrecciato oltre che con il declino del paternalismo medico, anche con quello dell'autorità paterna e, al tempo stesso, con il riconoscimento della soggettività del minore e di diritti suoi propri⁴⁹.

Nella prassi si riscontrano tuttavia una serie di limiti teorici e pratici che stanno allontanando il consenso informato dai criteri che ne avevano ispirato la nascita, conducendolo verso una dimensione sempre più contrattualistica in cui medico e paziente s'incontrano come due *stranieri morali* per stabilire attraverso un contratto gli obbiettivi, le finalità e i limiti del loro scambio⁵⁰. Dietro questa distorsione c'è un atteggiamento di autodifesa della medicina che identifica la firma dei moduli del consenso con il modo per salvaguardarsi da eventuali coinvolgimenti giudiziari. Il paziente, a sua volta, sente crescere la diffidenza verso un rapporto con il medico totalmente spersonalizzato e di conseguenza guarda al consenso informato come ad un mero rituale burocratico⁵¹. È evidente che per garantire l'autonomia del paziente non basta raccogliere la firma su un modulo: essa non è che il punto di arrivo di quella che giuridicamente può definirsi una *procedura*, mentre dal punto di vista fattuale può considerarsi un cammino, un succedersi di fasi che vanno previste, coordinate ed attuate con attenzione⁵². Solo concependo il consenso come un processo che porta il paziente a compiere una scelta perché è in grado di capire la situazione, o meglio è stato messo nella condizione di comprenderla, si garantisce che l'autonomia sia rispettata nel suo significato più profondo.

Risulta cruciale in questo senso il momento dell'informazione e della comunicazione: ciò che rende reale e non meramente proclamata la partecipazione del paziente al processo del consenso è il modo in cui l'informazione gli è trasmessa o sottratta⁵³. Nella realtà, purtroppo, è stato constatato che at-

⁴⁷ In esso rientra anche un rinnovamento teorico ed operativo della medicina che vede affermarsi un nuovo modello medico detto *patient centred*, in base al quale non è più rilevante solo la programmazione diagnostico terapeutica, ma anche la realizzazione della cura più adatta al paziente con attenzione alla sua individualità.

⁴⁸ F. FOSSATI BELLANI, C. A. CLERICI, *Il bambino con neoplasia questioni etiche*, in A. FILIBERTI (a cura di), *Quale uomo per quale cura. Argomenti per una clinica etica*, Milano, FrancoAngeli, 2005, pp.108-112.

⁴⁹ G. C. TURRI, *Minorenni: corpo, salute, libertà, autodeterminazione. Verso il consenso informato in pediatria*; documento disponibile al sito web: <http://www.biodiritto.org/index.php/item/90-minorenni-corpo-libert%C3%A0-salute-autodeterminazione-verso-il-consenso-informato-in-pediatria>.

⁵⁰ R. MORDACCI, *Bioetica della sperimentazione. Fondamenti e Linee guida*, Milano, FrancoAngeli, 1997, pp.169-174.

⁵¹ L. M. BORGIA, *Guida per i comitati di bioetica alla sperimentazione clinica. Modelli di procedure operative e riferimenti normativi*, Il Pensiero Scientifico Editore, 2001, pp. 62-66.

⁵² P. ZATTI, *Il processo del consenso informato*, in K. Dosi (a cura di), *I nuovi diritti nell'integrazione europea: la tutela dell'ambiente e la protezione del consumatore*, Padova, 2000, pp. 212 ss.

⁵³ Anche il COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA nel parere *Informazione e consenso all'atto medico* del 20 giugno 1992 individua quattro condizioni fondamentali che rendono valido il consenso informato: la qualità

tualmente i moduli del consenso informato sono generalmente troppo lunghi, complessi, redatti in un linguaggio tecnico, difficile da capire, forieri di confusione e quasi in ogni caso standardizzati, non disegnati sulle specifiche esigenze dei pazienti, ma studiati solo al fine di rispettare la correttezza formale, a scapito di una reale comprensione⁵⁴. La letteratura scientifica e i professionisti del settore delle comunicazioni stanno cercando negli ultimi anni di dare un contributo affinché i moduli del consenso diventino il più possibile comprensibili per il paziente e personalizzati (ad esempio attraverso la *lettura guidata*⁵⁵ o la previsione in ogni modulo di uno spazio in cui lo sperimentatore riassume le condizioni in cui è avvenuta l'informazione e lo stato psicologico del paziente)⁵⁶. È decisivo quindi per un miglioramento della situazione attuale che non si perda di vista l'importanza di concepire il consenso come un percorso relazionale finalizzato all'alleanza terapeutica tra medico e paziente⁵⁷. Con il minore, il quale non può prestare neppure un consenso burocratico o difensivo, se non si mantiene viva questa relazione, si determina una dimensione totalmente priva d'ascolto, che porta alla negazione dei suoi diritti.

Inoltre, le difficoltà del consenso di rappresentare uno strumento che sia realmente capace d'informare, in ambito pediatrico si acquiscono notevolmente, e questo perché l'informazione deve rivolgersi a più soggetti chiamati a compiere una “scelta”: ai genitori giuridicamente titolari del diritto/dovere di prestare il consenso informato, e al minore stesso al quale è riconosciuto in molti casi il diritto di esprimere il proprio assenso. Determinante a questo fine è anche la capacità di discernimento del minore e dunque la necessità che il processo del consenso sia strutturato in maniera tale da garantire la realizzazione di un bilanciamento tra le esigenze di autonomia e quelle di protezione di soggetti in fase di formazione e sviluppo.

Ciò premesso, è importante osservare che il principio per cui il medico ha il dovere di chiedere, oltre al consenso del legale rappresentante, anche l'assenso del minore, ove questi sia in grado di esprimerlo, percorre tutta la normativa sulla sperimentazione clinica, alla quale si è brevemente accennato⁵⁸. Il fatto che il legislatore sancisca un tale coinvolgimento attivo del minore nel processo decisio-

dell'informazione, la comprensione dell'informazione, la capacità decisionale del paziente e la sua libertà decisionale.

⁵⁴ G. MARSICO *La sperimentazione Umana. Diritti violati/diritti condivisi*, Milano, FrancoAngeli, 2010, pp. 116-117.

⁵⁵ La lettura guidata comprende: la presentazione individuale del documento da parte del medico e/o altri membri dell'équipe; la disponibilità a domande immediate e successive, anche telefonicamente; una prima lettura in gruppo da parte del medico al momento della presentazione dello studio; la disponibilità a fornire spiegazioni in ogni momento della sperimentazione.

⁵⁶ Particolarmente rilevanti sono i contributi di FREEMAN e HOCHHAUSER che hanno indicato i criteri che una scheda informativa ottimale dovrebbe seguire: parole comuni e brevi, ripetizione dei passaggi più importanti e meno comprensibili, parole chiare evidenziate, formulazione di brevi paragrafi con un solo concetto ecc.

⁵⁷ Il COMITATO NAZIONALE DI BIOETICA nel documento *Informazione e consenso all'atto medico*, 20 giugno 1992, afferma: *il CNB. ritiene che il consenso informato costituisca legittimazione e fondamento dell'atto medico, e allo stesso tempo strumento per realizzare quella ricerca di “alleanza terapeutica” - nell'ambito delle leggi e dei codici deontologici - e di piena umanizzazione dei rapporti fra medico e paziente, cui aspira la società attuale.*

⁵⁸ Può essere utile ricordare che l'art. 4 della direttiva 2001/20/CE, recepita dal legislatore italiano mediante il d.lgs. n. 211/2003, afferma che lo sperimentatore *deve tener conto* della volontà del minore in grado di formarsi un'opinione propria, e che il consenso espresso dal legale rappresentante deve comunque rispecchiarla; inoltre anche il nuovo Regolamento UE 536/2014 stabilisce, con un linguaggio ancora più incisivo,

nale mostra come, nel campo della sperimentazione clinica, il binomio minore età/incapacità subisca un temperamento. In diversi ambiti il legislatore si è preoccupato di creare forme d'allineamento tra la capacità legale e capacità naturale: sono diversi, infatti, gli indici normativi che si riferiscono ad una presenza attiva del minore nelle più importanti vicende della vita familiare e personale.⁵⁹ Nel campo della sperimentazione clinica, però, le tensioni tra responsabilità genitoriali e i diritti del soggetto minore si fanno più complesse del solito, in ragione delle conseguenze che le scelte effettuate possono produrre sulla collettività. Essendo, dunque, in gioco i diritti personalissimi, e rappresentando talvolta il protocollo sperimentale il mezzo di realizzazione delle aspettative di vita del minore, l'accertata presenza della capacità naturale non può essere ignorata⁶⁰.

Il rapporto tra potestà genitoriale e la libertà del minore nella sfera degli atti personali, nei quali rientra certamente il diritto alla salute e la libertà di disporre del proprio corpo, è un rapporto dinamico. Questa dinamicità si manifesta sia perché con il progredire dell'età si affievolisce progressivamente la potestà genitoriale, sia perché è possibile che, in un dato momento, il minore sia *capace* per un certo atto ed *incapace* per un altro⁶¹. Questo ha condotto il legislatore, nel disciplinare l'esercizio delle decisioni in materia di salute del minore, ad eludere una scelta di carattere generale; si è preferito, invece, accordare il riconoscimento dell'efficacia giuridica dell'assenso del minore alla valutazione caso per caso della sua maturità psichica, secondo il prudente apprezzamento di chi è demandato a ricevere il consenso. Anche la giurisprudenza è orientata a considerare definitivamente il minore non meramente un oggetto della potestà dei genitori, ma un soggetto di diritto in grado, tenuto conto della capacità di comprensione e del livello di maturità, di compiere autonome scelte, soprattutto nel campo dei diritti fondamentali⁶². Questo perché si riconosce, anche in assenza di un espresso suppor-

che il desiderio esplicito di un minore di rifiutare o ritirarsi dalla sperimentazione *deve essere rispettato*. Così pure la Convenzione di Oviedo ed il Codice di Deontologia Medica raccomandano che la considerazione della volontà del minore rispetto ai trattamenti sanitari sia progressiva in ragione della sua età e della sua maturità. Inoltre, l'importanza del coinvolgimento del minore nel processo di formazione del consenso informato ai trattamenti sanitari che lo riguardano emerge anche dalla *Carta dei diritti dei bambini in ospedale* elaborata da un gruppo di lavoro tra quattro importanti ospedali pediatrici.

⁵⁸ Qualche esempio si rinviene in materia di adozione, di interruzione volontaria di gravidanza o in materia di stupefacenti.

⁵⁹ Qualche esempio si rinviene in materia di adozione, di interruzione volontaria di gravidanza o in materia di stupefacenti.

⁶⁰ G. MASTRANGELO, V. SELLAROLI, *Trattamento medico e lesioni dell'integrità fisica del minore. Autodeterminazione, tutela, responsabilità dei genitori, dei professionisti socio sanitari e delle forze dell'ordine*, Maggioli Editore, 2014, p.137.

⁶¹ L. NANNIPIERI, *Il corpo (ovvero la salute) dei minori: il difficile e dinamico equilibrio tra libertà e potestà, autonomia ed etero determinazione*, in R. ROMBOLI (a cura di), *Atti di disposizione del proprio corpo*, Pisa, 2007, p.270.

⁶² G. RECINTO, *La situazione italiana del diritto civile sulle persone minori d'età e le indicazioni europee*, in *Il diritto della famiglia e delle persone*, 2012, pp.1295-1306. In questa direzione si veda la sentenza della Cass., Sez. Un., 21 ottobre 2009 n. 22238, che, sancendo in caso di immotivata audizione del minore la nullità del procedimento per violazione dei principi del contraddittorio e del giusto processo, riveste di maggior concretezza il diritto all'ascolto del minore, nonché la necessità che i provvedimenti che lo riguardano siano fondati sulla necessaria considerazione delle sue opinioni, del suo vissuto e delle sue esigenze. In materia d'ascolto, sempre nell'ottica di una completa realizzazione dei diritti del minore, si tenga conto anche della sentenza della Cass., 26 marzo 2010 n.7282, che individua una serie di cautele per impedire interferenze e condizionamenti del minore in tal fase. Così anche la giurisprudenza della Cedu, v. sent. 9 maggio 2006 n.

to normativo sul punto, la sussistenza in capo al minore di una possibilità di autodeterminarsi. Si tratta di un'autodeterminazione in senso debole, che esprime un diritto di resistenza più che un diritto di scelta, e che pertanto richiede un livello di capacità inferiore a quello richiesto per l'esercizio dell'autodeterminazione in senso forte e formale (consenso informato)⁶³. La capacità di discernimento del minore quale presupposto dell'esercizio delle situazioni di natura esistenziale, acquista esplicita rilevanza nel quadro giuridico italiano attraverso il diritto all'ascolto del minore sancito all'art. 315-bis, c.3, cc.⁶⁴; questo diritto viene ricondotto nel quadro della clausola generale del migliore interesse del minore. Il concetto di migliore interesse del minore considera il minore sia come soggetto di diritto, sia come oggetto di protezione da parte dell'ordinamento, giustificando tanto le previsioni normative volte alla protezione del minore, quanto quelle tese al riconoscimento della capacità autodeterminativa e di sfere d'autonomia dello stesso⁶⁵.

La ricerca dell'assenso del minore imposta dal legislatore nell'ambito della sperimentazione clinica e la conseguente deroga al paradigma della rappresentanza legale non indicano, dunque, un venir meno della tutela della sicurezza e del benessere di soggetti vulnerabili, come s'intendono i minori, sui quali viene attuata l'attività sperimentale. Al contrario, proprio la necessità di tutelare qualsiasi minore nel rispetto dell'individualità, diversità ed unicità di ciascuno, impone di promuoverne, nel contesto specifico, l'autonomia e la capacità di autodeterminazione, consentendo loro d'assumere, rispetto alle decisioni sulla propria persona, un ruolo, non passivo, ma complementare a quello che la legge prevede per i genitori o per chi ne esercita la relativa potestà⁶⁶.

3.4. L'interesse del minore per un consenso condiviso

Come si è visto, il minore ha diritto a manifestare la sua volontà in merito alla partecipazione ad una sperimentazione clinica, volontà che sarà valutata dal medico-ricercatore e dai genitori sulla base della capacità di discernimento del bambino. È indispensabile, cioè, indagare cosa sia in grado di rappresentarsi il minore in rapporto all'iter al quale andrà incontro, anche in merito al dolore morale

18249/02, c.c. Finlandia, ha evidenziato che la miglior attuazione del *best interest* del minore non può tradursi nell'accordare un peso aprioristicamente prevalente alla sua volontà espressa in sedi di ascolto, qualora emergano le manipolazioni subite dal minore stesso.

⁶³ G. C. TURRI, *Autodeterminazione, trattamenti sanitari e minorenni*, in *Questione giustizia*, 3, 2000, pp.1-8.

⁶⁴ Tale articolo è stato introdotto dalla l. n. 219 del 2012. Il diritto del minore ad essere ascoltato è sancito anche dall'art. 12 della Convenzione di New York sui diritti del fanciullo del 1989; nella risoluzione A30172/1992 del Parlamento europeo (Risoluzione su una Carta europea dei diritti del fanciullo), dagli art. 3, 6, 19 della Convenzione europea di Strasburgo per l'esercizio dei Diritti dei minori del 1996, dall'art.6 della Convenzione di Oviedo del 1997, dall'art. 42 della Carta fondamentale dei Diritti dell'Unione Europea proclamata a Nizza nel 2000 (art. 24); dalla UN Resolution on the rights of the child (detta anche Omnibus Resolution) adottata dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite.

⁶⁵ G. BALLARANI, *Contenuto e limiti del diritto all'ascolto nel nuovo art. 336-bis c.c.: il legislatore riconosce il diritto del minore a non essere ascoltato*, in *Il diritto di famiglia e delle persone*, 2 2014, p.848.

⁶⁶ M. TOMASI, *La tutela del minore: eccezioni integrate al sistema e ipotesi di rottura*, in S. BONINI, L. BUSATTA, I. MARCHI (a cura di), *L'eccezione nel diritto. Atti della giornata di studio Trento, 31 ottobre 2013*, Napoli, Editoriale scientifica, 2015, pp. 220-228. L'autrice sostiene che le deroghe poste alle regole generali a tutela del minore rappresentano delle *eccezioni ad promuovendum*, vale a dire un modo per garantire la realizzazione dell'interesse del singolo minore favorendo l'autonomia e la capacità di autodeterminazione; si identifica quindi la protezione del minore proprio nella promozione di autonomia e autodeterminazione.

prodotto dall'eventuale ospedalizzazione e separazione dai genitori, dagli amici, dalle proprie abitudini, dai giochi, dalla scuola. Queste stesse valutazioni sono richieste al genitore o al legale rappresentante quando siano chiamati ad esprimere il proprio consenso informato in nome del minore. Alla base del consenso sostitutivo c'è infatti una ponderazione dei possibili rischi e benefici: tra i primi oltre ai richiamati disagi legati alla partecipazione ad un trial sperimentale, vi sono i potenziali effetti collaterali e la possibilità di essere associati a trattamenti inefficaci; tra i secondi invece vi è sicuramente l'offerta di una speranza, una migliore cura per il bambino. La decisione del genitore deve essere presa, dunque, *nell'interesse del minore*⁶⁷.

Cosa debba intendersi per interesse del minore è difficile da definire chiaramente; dottrina e giurisprudenza riconoscono che non si tratta di un interesse generale e astratto, né tantomeno di un interesse sovra individuale, ma dell'interesse concreto del singolo minore di cui è causa, con le sue caratteristiche peculiari e inserito in un dato ambiente sociale e familiare⁶⁸. Si è detto, inoltre, che l'interesse del minore è un principio che comprende istanze di autonomia, sia di protezione: esso implica, quindi, sia la necessità di perseguire la migliore protezione dei soggetti in formazione, sia la maggiore promozione possibile della loro autonomia. Tale rilievo fa emergere l'ulteriore conflitto esistente tra principio d'autonomia e principio di beneficenza: se nel caso degli adulti la regola prioritaria è quella del rispetto della libertà della persona, cui si potrà derogare, in certi casi ed a certe condizioni, in nome principio di beneficenza, per i minori si potrebbe sostenere il contrario, e cioè che sia il principio di beneficenza a dover prevalere in via generale e che esso si possa eventualmente limitare a favore di quello d'autonomia⁶⁹.

Nemmeno un rimando alla presunta volontà del bambino aiuta a definire i contenuti dell'interesse del minore: questo criterio non tiene conto, infatti, della realtà esistenziale del bambino, soprattutto dei lattanti o dei bambini in tenera età. Se nel caso di adulti divenuti incapaci di discernimento per la formazione di una presunta volontà è possibile fare riferimento a desideri, valori e interessi precedentemente espressi, i bambini nascono incapaci di discernimento e sviluppano i propri valori solo tramite l'esperienza, l'educazione, la formazione e altri fattori d'influenza. Oltre a ciò, vi è da considerare che il benessere di un essere umano non ha solo un contenuto oggettivo (medico), ma è anche caratterizzato da elementi soggettivi, quali ad esempio preferenze individuali e valori, e da esperienze precedenti. Nel caso di un bambino questi elementi soggettivi si consolidano solo con il passare del tempo e sono comunque di difficile accertamento. Il miglior interesse a cui i genitori dovrebbero tendere nel valutare la decisione di prestare o meno il consenso alla partecipazione del bambino ad un programma sperimentale, dovrebbe essere quindi il più possibile un interesse oggettivo⁷⁰. L'interesse del bambino è oggettivamente determinabile come il migliore quando le scelte compiute in nome e per conto del minore non risultano preclusive di altre, o comunque lo sono nella misura minore possibile, grazie al fatto che sono stati presi in considerazione il potenziale di sviluppo e le prospettive per il futuro del bambino, che come sostenuto da Joel Feinberg, ha diritto ad un futuro

⁶⁷ L'art. 3 della Convenzione di New York sancisce espressamente che in tutte le decisioni relative ai fanciulli il criterio del miglior interesse dovrebbe guidare ogni decisione che riguarda il minore.

⁶⁸ M. PICCINNI, *Il consenso al trattamento medico del minore*, Padova, Cedam, 2007, pp. 169-183.

⁶⁹ G. C. TURRI, *Autodeterminazione, trattamenti sanitari e minorenni*, in *Questione giustizia*, 3, 2000, pp. 1-8.

⁷⁰ Parere n.16/2009, *La ricerca sui bambini*, cit., pp.28-30.

aperto⁷¹. Ovviamente, come si è già ribadito, nella ponderazione di tale interesse deve essere tenuta in considerazione la volontà del bambino, se esso è in grado di esprimerla, per garantire il diritto di compartecipazione del bambino come parte dei suoi diritti della personalità.

Ancora più problematici sono i casi in cui vi è un conflitto tra la volontà espressa dal minore capace di discernimento e la volontà del genitore. Di fronte al rifiuto del minore nel quadro di una ricerca sperimentale, occorre innanzitutto tener presente quali potrebbero essere le conseguenze negative derivanti dalla mancata partecipazione soprattutto nel caso di possibili benefici individuali che da essa possono derivare, o nel caso in cui rinunciare ad uno studio clinico significherebbe rinunciare alla migliore cura possibile disponibile. Diversamente, in caso di sperimentazione senza alcun beneficio individuale, il rifiuto del bambino deve essere preso in seria considerazione, perché ogni qualvolta i genitori prendono decisioni contro la volontà dei bambini, esse devono essere legittimate dal fatto di essere dirette al beneficio del bambino, intangibile in una sperimentazione non terapeutica. Inoltre, è spesso difficile nella prassi determinare verso cosa si orienti la resistenza del bambino: ad esempio il pianto a fronte di un prelievo di sangue è più facilmente interpretabile come espressione di una paura generale dei “camici bianchi”, che come un rifiuto vincolante all’attività di ricerca. Allo stesso modo nel caso in cui il minore accetti di prendere parte a una sperimentazione e siano i genitori a rifiutare la partecipazione, la valutazione rischi-benefici potrebbe giustificare una limitazione dei suoi diritti della personalità malgrado la capacità di discernimento che gli viene riconosciuta, per proteggerlo da rischi che potrebbero compromettere il suo benessere⁷².

Anche in questo caso, dunque, non sembrano possibili soluzioni univoche, ma è indispensabile che i Comitati Etici abbiano sufficiente spazio di manovra per valutare in ogni caso specifico quale decisione sia in linea con l’interesse del minore, e se il bambino abbia già la maturità necessaria per decidere personalmente di prendere parte ad una ricerca. Nell’ottica di una piena affermazione della responsabilità genitoriale, inoltre risulta invece difficile ammettere la possibilità di ritenere sufficiente il consenso del minore capace di discernimento, senza che occorra richiedere anche il consenso dei genitori. Infatti non solo, come si è detto, la capacità di discernimento e la competenza decisionale del bambino si sviluppano individualmente e gradualmente, ma è inammissibile caricare il minore di una responsabilità fuori dalle sue forze e costringerlo ad operare scelte che potrebbero essere causa di lacerazioni difficilmente assorbibili: si trasformerebbe così il coinvolgimento del minore in una richiesta di “corresponsabilità”⁷³. Il consenso prestato dai legali rappresentanti pertanto resta indubbiamente un indispensabile criterio di protezione per il minore all’interno della sperimentazione clinica.

⁷¹ J. FEINBERG, *The Child’s Right to an Open Future*, in *Whose Child? Children’s Rights, Parental Authority, and State Power*, La Follette, H. (Ed.), 1980, pp. 124-153.

⁷² Ibid.

⁷³ A. TOGNONI, *Il consenso informato del minore. Aspetti generali e casi pratici*, in *Quaderni acp*, 2013, 20(2), pp. 84-87.

3.5. Ruolo del Comitato Etico nella sperimentazione clinica pediatrica

L'approvazione del protocollo di ricerca da parte del Comitato Etico è la *condicio sine qua non* per consentire l'avvio di qualsiasi sperimentazione clinica⁷⁴. Soprattutto quando si tratta di una sperimentazione con un soggetto vulnerabile come il minore, emergono problematiche complesse che si situano all'incrocio tra diverse discipline; perciò è indispensabile una valutazione da parte di più persone con competenze specifiche, diverse e complementari che garantiscano un approccio pluralistico. Oltre al carattere dell'interdisciplinarietà, ciò che rende essenziale il ruolo del Comitato Etico è la necessità di fornire una pubblica garanzia che le decisioni relative a sperimentazioni che coinvolgono soggetti umani, specialmente se vulnerabili, siano assunte nel rispetto delle norme giuridiche e deontologiche che garantiscono i diritti, la sicurezza e il benessere degli esseri umani⁷⁵. Le riflessioni e raccomandazioni dei Comitati Etici sono quindi un supporto per il diritto; in un campo come quello biomedico caratterizzato da situazioni difficilmente inquadrabili in una singola norma generale o, in molti casi, non ancora considerate dalle norme esistenti, i Comitati possono aiutare i professionisti della salute nell'interpretazione della norma giuridica per il caso specifico⁷⁶. Questi compiti possono essere realizzati, ovviamente, soltanto se il gruppo di lavoro è coeso, competente ed efficiente, ma soprattutto autenticamente indipendente, in modo da garantire al suo interno trasparenza e assenza di conflitti d'interesse; solo in questo modo si potrà assicurare un'adeguata valutazione etico - scientifica dei protocolli sperimentali da parte dei Comitati.

La valutazione etico-scientifica di un protocollo sperimentale, secondo quanto disposto dai principali documenti etico-deontologici e dalla normativa vigente in materia, richiede un'indagine del Comitato Etico sui diversi aspetti che ruotano intorno ad un progetto di ricerca⁷⁷.

Innanzitutto, deve essere considerata la *rilevanza clinica dello studio*: essa va valutata in riferimento alla specifica popolazione su cui viene condotta la ricerca. Così in ambito pediatrico il Comitato può impedire studi non prioritari che riguardano ad esempio patologie pediatriche per le quali ci sono già molti farmaci a disposizione, a scapito di altre per le quali invece c'è una maggiore urgenza e un ampio bisogno. Questo vorrebbe dire anche opporsi, se necessario, a quelle logiche di mercato che ostacolano la sperimentazione in ambito pediatrico⁷⁸. Potrebbe essere utile a questo fine un meeting

⁷⁴ In questa sede quando si parlerà di comitato etico si farà riferimento al *comitato etico per la sperimentazione* che ha il compito di valutare gli aspetti scientifici, metodologici ed etici dei progetti di ricerca, e non al *comitato etico per la pratica clinica* che ha una funzione consultiva circa l'analisi etica dei casi clinici. Spesso nel dibattito pubblico non specializzato e nella letteratura scientifica il termine comitato etico viene riferito indistintamente ad entrambi gli organismi, senza ulteriori specificazioni; è questa una semplificazione imprecisa e causa di confusione.

⁷⁵ E. FURLAN, *Comitati etici in sanità*, Milano, 2015, pp. 34-49.

⁷⁶ C. VIDETTA, *I comitati etici nel sistema sanitario*, in R. FERRARA (a cura di), *Salute e Sanità*, Milano 2010, pp. 549-578.

⁷⁷ È quanto stabilito dalla Dichiarazione di Helsinki all'art. 23, dalla Convenzione d'Oviedo nel cap. V, dalla direttiva 2001/20/CE, nonché dalla corrispondente norma italiana di recepimento ovvero il decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211 e dall'ultimo Regolamento europeo n.536/2014.

⁷⁸ Parere del CNB, *Problemi bioetici della sperimentazione con disegno di non-inferiorità*, 24 aprile 2009; nelle conclusioni leggiamo: *In definitiva in Comitato Nazionale per la Bioetica raccomanda che gli studi di non-inferiorità siano illustrati con maggior trasparenza e analizzati con attenzione da parte dei Comitati etici che*

con cadenza annuale di tutti i Comitati locali per ragionare insieme sulle problematiche sanitarie rilevanti per la popolazione locale e non ancora adeguatamente studiate; il Comitato rivestirebbe così, oltre che un ruolo di controllo, anche quello d'indirizzo, rivolto agli attori che promuovono la ricerca⁷⁹. Una volta riconosciuto il valore sociale della sperimentazione, il Comitato può passare a verificare la *correttezza scientifico - metodologica* nonché la fattibilità della stessa⁸⁰. Il punto di riferimento per questa valutazione è costituito dalle norme di Buona Pratica Clinica⁸¹: esse mirano a garantire che i risultati della ricerca siano validi, a tutela del rispetto dei singoli sottoposti alla pratica sperimentale, ma anche dell'intera collettività poiché un metodo scientificamente non valido non garantirebbe risultati utili e conoscenze generalizzabili⁸². Un criterio che rientra nella validità scientifico - metodologica è sicuramente quello di selezione dei partecipanti: spetta al Comitato valutare il principio di sussidiarietà che è alla base della sperimentazione con il minore, ovvero se sia o meno possibile condurre lo stesso studio su una popolazione adulta, e la valutazione degli aspetti maggiormente tecnici in questo caso spetta agli esperti in seno al Comitato.

Di centrale importanza nell'analisi di ogni protocollo è poi *la valutazione del rapporto rischi benefici*. Si è visto come nella sperimentazione con il minore il beneficio individuale atteso dalla ricerca e la presenza di rischi minimi siano indispensabili per legittimare sul piano etico e dunque giuridico il coinvolgimento di un soggetto incapace; tuttavia sussistono molte variabili come la specificità del protocollo, la peculiarità della patologia e del contesto che impediscono una valutazione standard, ma richiedono una ponderazione caso per caso. Non si può escludere che, a fronte di un grande potenziale e di portare beneficio ai soggetti coinvolti, si possano considerare lecite sul piano etico anche ricerche maggiormente rischiose o, viceversa, ricerche non direttamente benefiche per i partecipanti che però comportino solo disagi e rischi minimi. In questo terzo passaggio, dunque, il ruolo del Comitato Etico è davvero cruciale: non essendo possibile preconstituire normativamente criteri adatti ad individuare in via generale l'entità del rischio lecito⁸³, soprattutto se sono coinvolti i minori, è compito dei componenti del Comitato interpretare ed applicare i principi generali al singolo protocollo, per determinare se nel caso concreto i rischi previsti siano leciti, ossia proporzionali ai benefici attesi e compatibili con il rispetto dei diritti e della dignità dei partecipanti.

Infine, l'attenzione del Comitato deve essere posta sul *consenso informato*: esso deve vigilare affinché la valenza etica del processo d'informazione e acquisizione del consenso non sia oscurata dal formalismo, riducendosi ad un mero adempimento burocratico. Chiaramente i comitati etici non possono incidere direttamente sulla qualità della relazione tra potenziali partecipanti e ricercatori, ma possono organizzare specifiche iniziative di formazione rivolte ai ricercatori stessi e proporre nuove

devono vigilare in modo particolare affinché gli interessi del paziente non siano subordinati ad altri interessi, soprattutto quelli commerciali dello sponsor.

⁷⁹ E. FURLAN, *Comitati etici in sanità*, Milano, FrancoAngeli, 2015, pp. 71.

⁸⁰ Si tratta di due passaggi successivi dal punto di vista solo logico, ma non cronologico perché spesso la rilevanza clinica di uno studio non può essere disgiunta dall'analisi della sua validità scientifica e metodologica.

⁸¹ Introdotta dalla direttiva 507/91/CEE denominata *Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community*,⁸¹ conosciuta e citata solitamente come GCP. Essa stabilisce gli standard per la ricerca clinica sui prodotti medicinali e pur rivolgendosi principalmente alla sperimentazione dei farmaci, può facilmente riflettersi su tutto l'arco della ricerca biomedica

⁸² E. PALERMO FABRIS, *op.cit.*, pp. 643-704.

⁸³ E. PALERMO FABRIS, *op.cit.*, p. 687.

forme di linguaggio/comunicazione centrate su popolazioni/problemi, tra cui quelle in ambito pediatrico⁸⁴. Nel caso di sperimentazione con un minore è necessario inoltre che il Comitato verifichi che sia stato prestato il consenso del legale rappresentante e l'assenso del minore che sia in grado di esprimerlo, valutando nel caso in esame la capacità di discernimento del minore e gli eventuali conflitti con la volontà genitoriale.

Alla luce di questa rapida osservazione sui passaggi che i Comitati Etici devono compiere nella valutazione dei protocolli, emerge come il loro ruolo sia decisivo per garantire il rispetto della specificità pediatrica nella ricerca e per favorirne l'ulteriore sviluppo. Sono state segnalate, tuttavia, una serie di criticità e problemi che fanno dubitare che, allo stato attuale, questa prerogativa sia effettivamente esercitata. Innanzitutto molto spesso i Comitati effettuano un controllo della correttezza tecnica e formale di un progetto di ricerca, ma non entrano davvero nel merito della rilevanza clinica dello studio; questo avviene, soprattutto nel caso di trial multicentrici, per paura di escludere il proprio centro di ricerca o il proprio territorio di riferimento dal circuito della ricerca internazionale. Le decisioni, pertanto, possono risultare condizionate da considerazioni non prettamente etiche⁸⁵. Un ulteriore nodo critico molto discusso è quello della variabilità delle valutazioni che neppure il parere unico introdotto dalla Regolamento Europeo sembra risolvere⁸⁶, perché se è vero che uno stesso protocollo non sarà più oggetto di molteplici pareri (anche tra loro discordanti), ci si domanda se la valutazione del Comitato Etico del centro coordinatore sia in grado di garantire l'accuratezza del lavoro d'analisi e di valutare la specificità dei singoli studi⁸⁷. Di fronte alla peculiarità degli aspetti etici, scientifici e legislativi della ricerca pediatrica, inoltre, anche la multidisciplinarietà dei Comitati necessita di specifico adeguamento: oltre alle figure classicamente presenti (farmacologi, farmacisti, biostatistici, epidemiologi) vanno inclusi nella composizione del comitato anche: figure professionali con ampie competenze in ambito pediatrico-neonatologico, i rappresentanti delle associazioni dei genitori e la figura del pediatra di libera scelta, il cui ruolo è fondamentale, rappresentando colui che, attraverso il rapporto fiduciario che lo lega ai pazienti, colma il gap che troppo spesso separa la ricerca dalla pratica

⁸⁴ G. MARSICO *La sperimentazione Umana. Diritti violati/diritti condivisi*, Milano, FrancoAngeli, 2010, pp.131-133.

⁸⁵ E. FURLAN, *Comitati etici in sanità*, Milano, 2015, pp.89-92.

⁸⁶ Regolamento UE n.536/2014.

⁸⁷ Il COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA nella sua *Mozione sull'attuazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 Aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE*, 25, del Settembre 2015 guarda con favore alla formulazione di un parere unico di un Comitato Etico nazionale per la sperimentazione clinica - con strutture adeguate - con la funzione di riferimento per l'Italia a livello internazionale e di coordinamento di un numero limitato di comitati etici territoriali e/o settoriali con competenze per aree terapeutiche per la valutazione di sperimentazioni nazionali e internazionali. Il vantaggio di questa opzione si traduce in un incentivo anche di tipo economico, perché un promotore avrà interesse ad avviare la richiesta di autorizzazione alla sperimentazione clinica in Italia, individuando quindi lo Stato italiano quale stato membro relatore, se avrà la garanzia che gli enti italiani deputati a validare gli aspetti etici e scientifici dello studio clinico siano in grado di rispondere con tempestività e con alto livello e rigore scientifico rispetto agli altri Paesi dell'Unione Europea. La principale criticità emersa è invece la difficoltà che il Parere Unico può incontrare nel nostro Paese a causa della soprannumerazione dei Comitati etici - se ne contano ben 91 in Italia - ;la necessità di dover chiedere un parere a più comitati etici per una stessa sperimentazione clinica rappresenta una complicazione burocratica che non favorisce la ricerca e non rende di certo più competitivo il nostro Paese.

clinica. Perché questa formazione sia garantita sempre e si dedichi specificamente alla ricerca pediatrica sarebbe preferibile la presenza di uno specifico Comitato Etico pediatrico in ciascun territorio regionale. Questa scelta, ad esempio, ad oggi è stata compiuta esclusivamente dalla regione Toscana in occasione della riorganizzazione dei comitati etici, prevista dalla l. 189/2012⁸⁸. Essa si è rivelata opportuna non solo per la plausibilità teorica, ma soprattutto per i risultati operativi⁸⁹ dimostrati già nei primi mesi d'attività del Comitato Etico Pediatrico Regionale⁹⁰.

4. Conclusioni

La necessità di tradurre in termini giuridici questioni bioeticamente sensibili, come quella della sperimentazione clinica con il minore, porta il diritto a confrontarsi inevitabilmente con non poche difficoltà: esso si trova ad affrontare interrogativi molto concreti e sempre nuovi, non facilmente inquadrabili nelle categorie giuridiche con cui il giurista è abituato a ragionare e di fronte ai quali, quindi, occorre verificare la validità e l'utilità delle categorie giuridiche tradizionali⁹¹.

Nonostante l'aspirazione di ogni branca del diritto ad individuare soluzioni certe e generalmente applicabili alla maggior parte delle situazioni, sono evidenti le difficoltà di formulare soluzioni di portata universale di fronte all'esigenza di bilanciare il diritto dei minori di avere cure adeguate a loro, e di realizzare, almeno in alcuni casi, le proprie aspettative di vita attraverso un protocollo sperimentale, con la simultanea necessità di proteggere i minori dai rischi ineliminabili della sperimentazione clinica. Per questo, in assenza di possibili soluzioni categoriche, si parla di un diritto *leggero* o dalla *razionalità debole*, proprio per sottolineare la necessità di soluzioni normative duttili e in grado di recepire i mutamenti continui delle problematiche scientifiche e della sensibilità sociale⁹².

Alla luce dell'acclamata dannosità dell'utilizzo nel minore di farmaci *off label* è assolutamente necessario che si affermi la consapevolezza del rilievo imprescindibile di una medicina destinata ai più piccoli, attraverso un'informazione adeguata ed esaustiva. È indispensabile che il legislatore prenda in carico i bisogni di salute delle fasce deboli, facendo del miglioramento assistenziale dei bambini una priorità dell'agenda politica, realizzabile attraverso un essenziale approccio cooperativo tra operatori del diritto e comunità scientifica. Il legislatore può, attraverso una precisa regolamentazione, da un lato, sostenere una corretta programmazione della politica della ricerca, ad esempio garantendo che gli studi sperimentali corrispondano ai reali bisogni pediatrici e non siano asserviti esclusivamente alle logiche del profitto degli sponsor, abbandonando l'illusione che nell'ambito della ricerca e dell'assistenza vi siano risorse che consentano di soddisfare indistintamente tutti i bisogni di salute;

⁸⁸ La Regione Toscana, con la delibera 418/2013, ha scelto di istituire quattro Comitati etici: uno per ciascuna delle tre Aree vaste in cui si articola il territorio regionale ed un Comitato etico pediatrico regionale con compiti di valutazione della ricerca pediatrica in tutto il territorio toscano.

⁸⁹ Nel periodo luglio 2013 - febbraio 2014 si è registrato un aumento degli studi no profit, per un totale di 66 studi e di 54 emendamenti sostanziali; è stato elaborato inoltre un programma di screening neonatale.

⁹⁰ T. LANGIANO, S. DE MASI, *La ricerca pediatrica e i comitati etici*, in AOU Meyer, Firenze, 2014, pp.11-14.

⁹¹ C. CASONATO, *Biodiritto e pluralismo nello stato costituzionale*, in C. CASONATO, C. PICIOCCHI (a cura di), *Biodiritto in dialogo*, Padova: CEDAM, 2006, pp. 7-34.

⁹² C. CASONATO, *Diritto e scienze della vita: complessità, tentazioni e resilienza*, in *Diritto pubblico comparato ed europeo*, v. 2015, n.2 (2015), pp.277-302; G. MONTEDORO, *La sperimentazione clinica sui soggetti vulnerabili ed il ruolo dei comitati etici*, in *Rass. Dir. Famiglia*, 2005, pp. 1 ss.

dall'altro lato, egli può assicurare la tutela dei minori coinvolti, attraverso l'indicazione e il controllo della sussistenza delle condizioni di liceità del procedimento scientifico.

A tal proposito, il principio giuridico orientatore per bilanciare l'esigenza di tutela e protezione con quella di progresso della ricerca, risulta essere quello del *best interest* del minore, che pare trovare realizzazione per mezzo di un temperamento fra istanze di protezione ed esigenze di promozione. Compito del diritto è quello di individuare criteri e procedure che siano in grado di assicurare un corretto bilanciamento delle esigenze che vengono in gioco. Un primo profilo rilevante è quello della valutazione corretta dei rischi e dei benefici insiti nella sperimentazione, proprio in quei particolari – e sempre più frequenti – ambiti di ricerca senza beneficio diretto individuale del minore. In questi casi, in assenza di un beneficio individuale diretto, è pur sempre configurabile un potenziale beneficio collettivo derivante dal progresso della ricerca pediatrica: le nuove proposte sperimentali, infatti, anche se temerarie e incerte dal punto di vista dei risultati, rappresentano l'unico mezzo possibile per lo sviluppo di nuovi trattamenti necessari per la cura di malattie che in futuro potrebbero affliggere qualunque bambino. È vero anche, però, che dinanzi, all'intrinseco carattere d'incertezza del sapere scientifico, la gestione dei rischi incerti diventa particolarmente difficile in ambito pediatrico. Essendo impossibile, dunque, indicare in via generale ed astratta i parametri di valutazione del rischio, il principio di precauzione non dovrebbe essere interpretato in senso assoluto, come astensione dall'azione, bensì dovrebbe essere lo strumento per limitare il più possibile nel tempo lo stato d'incertezza, cercando di ridurre al minimo i rischi per il minore, essendo impossibile eliminarli del tutto. Perché ciò sia possibile è necessario, dunque, che il diritto intervenga con norme che, rivestendo di efficacia giuridica procedure tecnico-scientifiche, non solo stabiliscano le modalità formali d'azione, ma sappiano anche indicare le opzioni materiali sostanziali, necessarie per garantire che il progresso scientifico non si realizzi a scapito della tutela dei soggetti coinvolti.

La necessità di nuovi strumenti giuridici che consentano una corretta gestione di potenzialità e rischi, è sempre più sentita dinanzi ai progressi del sapere scientifico. Un esempio in tal senso, è rappresentato dalla sperimentazione farmacogenetica, branca emergente della farmacologia, che si propone di studiare la varietà nella risposta ai farmaci in relazione alle variazioni nelle sequenze del DNA dei pazienti, con l'intento di conseguire conoscenze utili per la messa a punto di test genetici di routine che consentano di predire la risposta del paziente a un certo farmaco e, quindi, arrivare all'individualizzazione della terapia. O ancora, sempre in campo genetico, sta assumendo sempre maggior rilevanza la possibilità che il sequenziamento del genoma diventi un giorno parte dei test di routine fatti su ciascun bambino. La sperimentazione in questi ambiti, e un eventuale coinvolgimento del minore, solleva delicati problemi per quanto riguarda l'informazione, il consenso, le modalità di gestione dei campioni e dei relativi dati oltre che per le implicazioni che essa comporta per la famiglia (proprio perché, a fronte di benefici tendenzialmente sconosciuti, vi sono rischi solamente indiretti relativi alla tutela della privacy).

In ogni caso, ciò che rimane imprescindibile è la tutela del minore, per garantire la quale è necessario rendere il *best interest* un criterio concreto e non solo principio generale ed astratto, attraverso il riconoscimento, anche giuridico, della volontà del minore come importante garanzia per il rispetto dei suoi diritti fondamentali, che non vengono meno in ragione della giovane età. L'assenso del minore risulta, dunque, lo strumento giuridico necessario per garantire il suo miglior interesse; esso presupp-

pone che il minore sia un soggetto di diritti e libertà personali, mentre il genitore non sia considerato più l'esclusivo garante della sua salute, riconoscendo al minore il ruolo di partecipante attivo nelle scelte per la sua vita, nel rispetto della sua autonomia e della sua capacità di autodeterminazione. Questo, come si è visto, non vuol dire esautorare e delegittimare l'importanza del consenso sostitutivo, prestato dal genitore o dal legale rappresentante: anch'esso resta un indispensabile strumento di garanzia del *best interest* del minore, in assenza del quale si finirebbe per caricarlo di una responsabilità fuori dalle sue forze, trasformando il suo coinvolgimento in una richiesta di “corresponsabilità”. Infine un importante e flessibile strumento di garanzia dell'eticità della ricerca di cui il diritto si avvale, è rappresentato dai Comitati Etici e dal loro fondamentale ruolo di controllo della validità scientifica ed etica del protocollo sperimentale. Essi, essendo chiamati ad accertare il corretto bilanciamento tra rischi e benefici che lo studio sperimentale comporta per il minore, e avendo il compito di controllare la correttezza formale e sostanziale del consenso informato, soprattutto per quanto concerne il rispetto della volontà del minore e la sua capacità di decidere autonomamente, possono garantire che la decisione finale sia ispirata al criterio chiave della necessaria prevalenza del miglior interesse del minore.

Affinché i Comitati Etici possano garantire la specificità della sperimentazione clinica pediatrica, essi dovrebbero svolgere anche un ruolo di indirizzo e promozione della ricerca, prerogativa che, ad oggi, non sembra del tutto realizzata.

In conclusione, dunque, si può osservare che, essendo la ricerca una *forma qualificata della cura*, le esigenze del progresso scientifico potranno essere realmente bilanciate con quelle di tutela dei soggetti coinvolti, solo se il diritto sarà capace di rispondere ai problemi reali, lasciando aperto il confronto tra posizioni etiche ed adattandosi ai mutamenti della scienza e della sensibilità sociale.