

# COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE FARMACOLOGICA: RESPONSABILITA' E TUTELE ASSICURATIVE

La tutela dei soggetti sottoposti a  
sperimentazione. Dai principi agli  
strumenti specifici

# Medicina sperimentale

- La “cifra” caratteristica della moderna Medicina.
- La Medicina, quando ha voluto trasformarsi da “arte” in disciplina scientifica rigorosa, ha dovuto diventare, secondo l’espressione di Claude Bernard, “medicina sperimentale”: ha dovuto cioè rendere sistematici e ripetibili i propri processi di osservazione, **formulazione di ipotesi e verifica empirica.**
- “Anche i più comprovati metodi preventivi, diagnostici e terapeutici devono continuamente essere messi in discussione mediante la ricerca sulla loro efficacia, efficienza, accessibilità e qualità”.

Dichiarazione di Helsinki, Seoul - Oct 2008 INTRODUCTION

# CODICE DEONTOLOGIA MEDICA

- ART. 47 - Sperimentazione scientifica –

**Il progresso della medicina è fondato sulla ricerca scientifica che si avvale anche della sperimentazione sull'animale e sull'uomo.**

# SPERIMENTAZIONE. IL PROBLEMA :

√ l'oggetto corrisponde al soggetto della ricerca, cioè all'uomo;

√ è necessario “lavorare con l'originale stesso” H. Jonas, *Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio responsabilità* (1985), tr. it. Einaudi, Torino 1997, p. 81 ss.

## SPERIMENTAZIONE: ASPETTI STORICI

### Nazi Medical Experiments

Between 1939 and 1945, Nazi physicians and scientists conducted several studies on conscripted subjects, usually Jews.

These included

- Freezing experiments
- Malaria experiments
- Mustard gas experiments
- Sulfonamide experiments (deliberate wounding and infection treated with synthetic antibiotic).
- Sea water experiments (subjects forced to drink sea water)
- Sterilization experiments
- Typhus (Fleckfieber) experiments (subjects infected with typhus to keep the bacteria alive)
- Experiments with poison (subjects fed poison or shot with poison bullets)
- Incendiary bomb experiments (subjects burned with phosphorus from incendiary bombs)





*United States of America v. Karl Brandt, et al.*  
Tried before US Army Court in Nuremberg, Germany  
The Doctors' Trial  
1946-1947

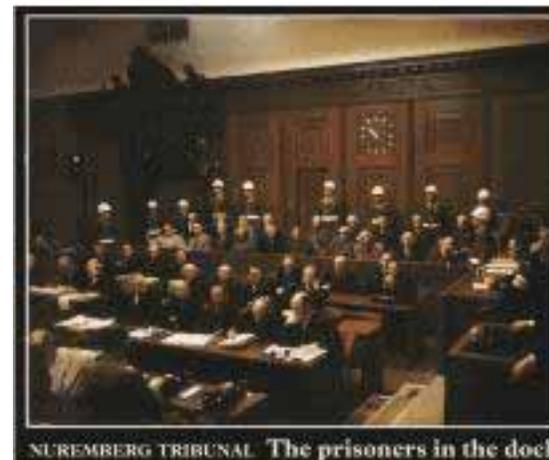
Of the 23 defendants, 20 were doctors.  
All were tried, among other things, for medical experimentation.  
Of the 23 defendants, seven were acquitted and seven received death sentences; the remainder received prison sentences ranging from 10 years to life imprisonment.  
The seven were executed on June 2, 1948.

# IL CODICE DI NORIMBERGA

- **VOLONTARIETA':**

“Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente necessario; il soggetto deve essere portato a conoscenza della natura, del metodo e dei mezzi con i quali sarà condotto l'esperimento”

(art. 1)



# LA WMA DOPO NORIMBERGA



- 1948: Dichiarazione di Ginevra
- 1954, Roma: *Principi per chi opera nella ricerca e nella sperimentazione*
- 1964: Dichiarazione di Helsinki

# Dichiarazione di Helsinki

- √ Introduzione: “La missione del Medico è di **salvaguardare la salute dell’uomo**. ... Lo scopo della ricerca biomedica che coinvolge esseri umani deve essere il miglioramento delle procedure diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione e la conoscenza della eziologia e della patogenesi delle malattie”.
- √ Principi fondamentali
- √ Ricerca clinica combinata con la pratica medica
- √ Ricerca clinica non terapeutica

# LA NEMESI DI NORIMBERGA

- Henry K. Beecher 'Ethics and Clinical Research', *New England Journal of Medicine* 274 (1966): 1354-1360
- M.H. Pappworth *Human Guinea Pigs - Here and Now. Experimentation on Man*, Routledge and Kegan Paul, London 1967
- 26 luglio 1972 ***Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment***

# The New York Times

## *Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years*

By JEAN HELLER  
The Associated Press

As reported by the New York Times on 26 July 1972, the Tuskegee Syphilis Study was revealed as "the longest nontherapeutic experiment on human beings in medical history."

It continued for several years after the Nuremberg Code was drawn up.

In 1997, four survivors of the experiment met at a church in Alabama and held a news conference to demand a meeting with President Clinton and an apology from the government. At that time there were eight survivors, the youngest of whom was 87.



# TUSKEGEE EXPERIMENT

- Più di 600 maschi afro-americani presero parte allo studio segreto sull'andamento naturale della sifilide condotto dall'US Public Health Service a Tuskegee, Alabama, tra il 1932 ed il 1972.

**Macon County Health Department**  
ALABAMA STATE BOARD OF HEALTH AND U. S. PUBLIC HEALTH  
SERVICE COOPERATING WITH TUSKEGEE INSTITUTE

Dear Sir:

Some time ago you were given a thorough examination and since that time we hope you have gotten a great deal of treatment for bad blood. You will now be given your last chance to get a second examination. This examination is a very special one and after it is finished you will be given a special treatment if it is believed you are in a condition to stand it.

If you want this special examination and treatment you must meet the nurse at \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ at \_\_\_\_\_ M. She will bring you to the Tuskegee Institute Hospital for this free treatment. We will be very busy when these examinations and treatments are being given, and will have lots of people to wait on. You will remember that you had to wait for some time when you had your last good examination, and we wish to let you know that because we expect to be so busy it may be necessary for you to remain in the hospital over one night. If this is necessary you will be furnished your meals and a bed, as well as the examination and treatment without cost.

**REMEMBER THIS IS YOUR LAST CHANCE FOR SPECIAL FREE TREATMENT. BE SURE TO MEET THE NURSE.**

Macon County Health Department



Some of the Tuskegee Study Group clinicians. The third figure to the right is Dr. Reginald D. James, a black physician involved with public health work in Macon County, not directly involved in the study. Nurse Rivers is on the left.



# NURSE EUNICE RIVERS



- L'unico operatore dello staff a lavorare per tutti i 40 anni del Tuskegee Syphilis Study.
- Siamo in un'era in cui non si discutono gli ordini dei Medici. Inoltre, l'infermiera Rivers è una donna di colore nel Sud degli USA sotto la direzione di medici maschi bianchi: realisticamente, non poteva obiettare ad alcun aspetto dello studio.
- Ma, a partire dal 1950, il suo ruolo nello staff aveva subito un'evoluzione: dipendendo sempre di più dalle sue relazioni personali con i soggetti nello studio, i Medici la consideravano sempre più una pari.



- In una intervista rilasciata poco prima di morire, Ms. Rivers ha affermato che riteneva che i soggetti che avevano partecipato allo studio ne avevano tratto **grandi benefici**: erano stati regolarmente sottoposti a controlli da parte di “government doctors”, possibilità esclusa per la stragrande maggioranza dei pari in Macon County e i fondi per lo studio avevano consentito di pagare cure per altre patologie intercorrenti di cui soffrirono in quei 40 anni i soggetti dello studio.

## Twenty Years of Followup Experience In a Long-Range Medical Study

By EUNICE RIVERS, R.N., STANLEY H. SCHUMAN, M.D., LLOYD SIMPSON  
and SIDNEY OLANSKY, M.D.

ONE OF THE longest continued medical surveys ever conducted is the study of untreated syphilis in the male Negro. This study

At Tuskegee, each of the 600 patients initially was given a complete physical examination, including chest X-rays and electrocardiograms.

## UNTREATED SYPHILIS IN THE MALE NEGRO

### A COMPARATIVE STUDY OF TREATED AND UNTREATED CASES.<sup>1</sup>

Read before the annual meeting of the American Medical Association, Section on Dermatology and Syphilology, Kansas City, Mo., May 11-15, 1936.

R. A. VONDERLEHR, Assistant Surgeon General,  
TALIAFERRO CLARK, Medical Director (Retired),

O. C. WENGER, Surgeon, and J. R. HELLER, Jr., Assistant Surgeon, United States  
Public Health Service

A determination of the effectiveness of treatment in preventing the transmission of syphilis is one of the basic problems in the control of this disease. Second in importance to it is the effect which treat-

## UNTREATED SYPHILIS IN THE MALE NEGRO

### BACKGROUND AND CURRENT STATUS OF PATIENTS IN THE TUSKEGEE STUDY

STANLEY H. SCHUMAN, M.D.,\* SIDNEY OLANSKY, M.D.,\*\*  
EUNICE RIVERS, R.N.,\*\*\* C. A. SMITH, M.D.,\*\*\*\*  
AND DOROTHY S. RAMBO, R.N.\*\*\*\*\*

*From the Venereal Disease Program, Division of Special Health Services, U. S. Public Health Service,  
Washington, D. C.†*

(Received for publication July 28, 1955.)



THIS report is one of a series<sup>1-9</sup> concerning a study of untreated acquired syphilis in the male Negro in Macon County, Alabama, conducted by the

# The Tuskegee Study of Untreated Syphilis

→ *The 30th Year of Observation*

DONALD H. ROCKWELL, MD; ANNE ROOF YOBBS, MD;  
AND M. BRITAIN MOORE, JR., MD, ATLANTA

year 1963 marks the 30th year of the  
m evaluation of the effect of un-  
syphilis in the male Negro conducted

tion such as this offered an unust  
tunity to follow and study the dise.  
long period of time. In 1932, a tot

## *Untreated Syphilis in the Male Negro*

Twenty-Two Years of Serologic Observation in a Selected Syphilis Study Group

SIDNEY OLANSKY, M.D., Durham, N. C.  
AD HARRIS  
JOHN C. CUTLER, M.D.  
and  
ELEANOR V. PRICE, Chamblee, Ga.

Since 1932 there has been carried on a  
study of the outcome of untreated syphilis  
in the male Negro.\* Although the primary  
objective of this study is the determination

to 22 years. The initial sero  
tion in 1932-1933 was based  
complement fixation and R  
flocculation tests for syphilis  
the National Institute of He  
1938-1939 and subsequent su  
testing has been done by the  
ease Research Laboratory  
Staten Island, N. Y., and r  
Chamblee, Ga.) Although

# LA REAZIONE: LA FORMULAZIONE DEI PRINCIPI DELLA BIOETICA

- USA: National Research Act 1974, istituisce la National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research ➔ **The Belmont Report** (1978) ➔ Code of Federal Regulations della FDA.
- principio di AUTONOMIA che attribuisce valore alla scelta libera e intenzionale dell'agente;
- principio di NON MALEFICENZA che richiede che vengano evitati i mali;
- principio di BENEFICENZA che richiede che vengano positivamente conseguiti i beni;
- principio di GIUSTIZIA che richiede di distribuire equamente benefici, rischi e costi

# LA REAZIONE 2: I COMITATI ETICI

- Si può interpretare anche come effetto di queste denunce la profonda revisione della Dichiarazione di Helsinki votata a Tokio nel 1975 (Helsinki II): in questa sede fu introdotta nel documento la raccomandazione che ogni protocollo sperimentale deve essere “inviato a un Comitato indipendente per la valutazione, il commento e l’orientamento”.





COUNCIL    CONSEIL  
OF EUROPE    DE L'EUROPE

**ADDITIONAL PROTOCOL  
TO THE CONVENTION ON HUMAN RIGHTS  
AND BIOMEDICINE  
CONCERNING BIOMEDICAL RESEARCH**

**Strasbourg, 25.I.2005**

### **Article 3 – Primacy of the human being**

The interests and welfare of the human being participating in research shall prevail over the sole interest of society or science.

### **Article 4 – General rule**

Research shall be carried out freely, subject to the provisions of this Protocol and the other legal provisions ensuring the protection of the human being.

### **Article 5 – Absence of alternatives**

Research on human beings may only be undertaken if there is no alternative of comparable effectiveness.

### **Article 6 – Risks and benefits**

1. Research shall not involve risks and burdens to the human being disproportionate to its potential benefits.
2. In addition, where the research does not have the potential to produce results of direct benefit to the health of the research participant, such research may only be undertaken if the research entails no more than acceptable risk and acceptable burden for the research participant. This shall be without prejudice to the provision contained in Article 15 paragraph 2, sub-paragraph ii for the protection of persons not able to consent to research.

### **Article 7 – Approval**

Research may only be undertaken if the research project has been approved by the competent body after independent examination of its scientific merit, including assessment of the importance of the aim of research, and multidisciplinary review of its ethical acceptability.

## La composizione di un C.E. per la Sperimentazione

Il D.M. 2006 ("Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali) prevede questo tipo di composizione dei C.E.:

- a) due clinici;
- b) un medico di medicina generale e/o un pediatra di libera scelta;
- c) un biostatistico;
- d) un farmacologo;
- e) un farmacista (*ex officio*) del Servizio Farmaceutico;
- f) il direttore sanitario (*ex officio*);
- g) un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale;
- h) un esperto di bioetica;
- i) un rappresentante del settore infermieristico;
- l) un rappresentante del volontariato per l'assistenza e/o associazionismo di tutela dei pazienti.

## **Perché tante competenze diverse in un comitato etico?**

Art. 9.2 (*Protocollo Aggiuntivo alla Convenzione di Oviedo sulla Ricerca Biomedica*)

Lo scopo della valutazione interdisciplinare dell'eticità del progetto di ricerca dovrebbe essere proteggere i diritti, la dignità, la sicurezza, il benessere dei partecipanti alla ricerca. La valutazione dell'adeguatezza etica dovrà ricorrere ad un'appropriata varietà di competenze ed esperienza, che rifletta, in modo adeguato, punti di vista **professionali e laici**.

# TUTELA ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE DI:

- aspetti scientifico/metodologici delle ricerche (anche pertinenza e rilevanza della sperimentazione clinica)
  - grado di rischio per i soggetti arruolati (*“una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il comitato etico ... è giunto alla conclusione che i benefici previsti giustificano i rischi ...”*)
- ➔
- applicazione del consenso informato e aspetti etici dell'eventuale uso di un placebo
  - competenza e idoneità dei ricercatori
  - copertura assicurativa per i danni imputabili allo studio.

# ADDITIONAL PROTOCOL TO THE CONVENTION ON HUMAN RIGHTS AND BIOMEDICINE CONCERNING BIOMEDICAL RESEARCH

## CHAPTER IV Information and consent

### Article 13 – Information for research participants



1. The persons being asked to participate in a research project shall be given adequate information in a comprehensible form. This information shall be documented.
2. The information shall cover the purpose, the overall plan and the possible risks and benefits of the research project, and include the opinion of the ethics committee. Before being asked to consent to participate in a research project, the persons concerned shall be specifically informed, according to the nature and purpose of the research:
  - i. of the nature, extent and duration of the procedures involved, in particular, details of any burden imposed by the research project;
  - ii. of available preventive, diagnostic and therapeutic procedures;
  - iii. of the arrangements for responding to adverse events or the concerns of research participants;
  - iv. of arrangements to ensure respect for private life and ensure the confidentiality of personal data;
  - v. of arrangements for access to information relevant to the participant arising from the research and to its overall results;
  - vi. of the arrangements for fair compensation in the case of damage;
  - vii. of any foreseen potential further uses, including commercial uses, of the research results, data or biological materials;
  - viii. of the source of funding of the research project.

# I COMITATI ETICI PER LA SPERIMENTAZIONE

rappresentano la struttura di **tutela locale** dei cittadini-pazienti, di cui è prevista la partecipazione cosciente ed informata alla sperimentazione.

# INFATTI:

- Il Comitato Etico formula il parere tenendo in particolare considerazione:
  - ... l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori;
  - l'adeguatezza della struttura sanitaria;
  - ...

# COMPITI CODIFICATI

=

# RESPONSABILITA'



garantite “globalmente” dalle qualifiche e dall’esperienza dei componenti dei Comitati

# RESPONSABILITA'



## COLPA PROFESSIONALE

a fronte di un evento avverso (di un danno) che  
sia conseguenza di un non corretto controllo  
(o addirittura di un omesso controllo)

# I COMPITI CODIFICATI E LE CRITICITA'

- Mentre **il peso dei Comitati è andato rafforzandosi**, molti osservatori purtroppo hanno lamentato uno spropositato **ingorgo burocratico** dei Comitati ... la loro degenerazione a **indaffarati ma ripetitivi Review Board** ..., la loro **scarsa indipendenza** dall'istituzione, la loro **incompleta composizione interdisciplinare e pluralistica**, l'oggettivo disinteresse nei confronti delle acute contraddizioni relative alla quotidiana pratica ... di ricerca, la **carenza di risorse** segretariali ed economiche messe a disposizione dall'istituzione (il che impedisce l'aggiornamento dei componenti), la facile caduta ideologica a megafoni di qualche dottrina etica ...

Paolo Cattorini, Bioetica clinica e consulenza filosofica, APOGEO 2008