



IL RUOLO DEL COMITATO ETICO E DEL CONSENSO INFORMATO NELL'AMBITO DELLA UNITÀ DI TERAPIA INTENSIVA

Aggiornamento normativo in materia di consenso informato in situazioni di emergenza

Paola Aita (Ufficio Sperimentazione Clinica)

Ancona, 24 Ottobre 2018

Public Declaration of transparency/interests*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

*Paola Aita, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts.

N.B. I am not receiving any compensation

Argomenti trattati

- ✓ La Direttiva 2001/20/CE
- ✓ Il Regolamento 536/2014
- ✓ L'European Patient Forum (2016) - Clinical Trials Regulation: Informed consent and information to patients

LA DIRETTIVA 2001/20/CE



Direttiva europea 2001/20 sulla sperimentazione (decreto legislativo n. 211/2003)

L 121/34

IT

Gazzetta ufficiale delle Comunità europee

1.5.2001

DIRETTIVA 2001/20/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 4 aprile 2001

concernente il 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

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea, in particolare l'articolo 95,

vista la proposta della Commissione (1),

visto il parere del Comitato economico e sociale (2),

deliberando secondo la procedura di cui all'articolo 251 del trattato (3),

considerando quanto segue:

- (1) La direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (4), stabilisce che le domande di autorizzazione

(3) Occorre tutelare in modo particolare le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso a una sperimentazione clinica. Spetta agli Stati membri definire disposizioni a tal fine. Queste persone non possono essere incluse in sperimentazioni cliniche se gli stessi risultati possono essere ottenuti su persone che sono in grado di dare il proprio consenso. Tali persone devono di norma partecipare a sperimentazioni cliniche soltanto qualora vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi al paziente un beneficio diretto superiore ai rischi. Tuttavia, nel caso dei bambini è necessario effettuare sperimentazioni cliniche per migliorare il trattamento di questa parte della popolazione. I bambini costituiscono una fascia di popolazione particolarmente bisognosa di tutela, che presenta differenze rispetto agli adulti per quanto riguarda lo sviluppo, la fisiologia e la psicologia; sono quindi importanti per il loro bene le ricerche orientate in funzione dell'età e dello stadio di sviluppo. I medicinali destinati ai bambini, compresi i vaccini, devono essere scientificamente testati prima di un loro impiego generalizzato. Questa direttiva può essere applicata, salvo altre

PRESENTE

Decreto legislativo 211/2003 di recepimento della Direttiva 2001/20/CE



Articolo 5

Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato

1. Oltre ai requisiti di cui all'articolo 3, la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità e' possibile solo a condizione che:
 - a) sia stato ottenuto il **consenso informato del rappresentante legale**; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;
 - b) la persona abbia ricevuto **informazioni adeguate** alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;

Articolo 5 (continua)

- c) lo sperimentatore, o lo sperimentatore principale ove appropriato, tenga conto del desiderio esplicito di un soggetto in sperimentazione in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di **rifiutare la partecipazione** o di **ritirarsi dalla sperimentazione clinica** in qualsiasi momento;
- d) **non** vengano dati **incentivi o benefici finanziari** ad eccezione delle indennità che, ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;
- e) la **ricerca** sia **essenziale** per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;

Articolo 5 (continua)

- f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;
- g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;
- h) gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società';

Articolo 5 (continua)

i) vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del **medicinale** da sperimentare rechi al paziente un **beneficio superiore ai rischi** o che non produca alcun rischio.

2. Nei casi di incapacita' temporanea, **all'atto della riacquisizione delle proprie capacita' decisionali**, al soggetto deve essere richiesto il **consenso informato** al proseguimento della sperimentazione.

OGGI

Sperimentazioni cliniche su soggetti adulti incapaci
di dare il proprio consenso informato
di fatto **non effettuabili**

IL REGOLAMENTO UE 536/2014



Il nuovo Regolamento UE

27.5.2014

IT

Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

L 158/1

I

(Atti legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (Testo rilevante ai fini del SEE)

IL PARLAMENTO EUROPEO E IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 114 e l'articolo 168, paragrafo 4, lettera c),

vista la proposta della Commissione europea,

previa trasmissione del progetto di atto legislativo ai parlamenti nazionali,

visto il parere del Comitato economico e sociale europeo ⁽¹⁾,

previa consultazione del Comitato delle regioni,

deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria ⁽²⁾,

considerando quanto segue:

- (1) In una sperimentazione clinica si dovrebbero tutelare i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti nonché produrre dati affidabili e robusti. Gli interessi dei soggetti dovrebbero sempre essere prioritari rispetto a tutti gli altri interessi.
- (2) Per consentire un controllo indipendente del rispetto di tali principi, una sperimentazione clinica dovrebbe essere soggetta ad autorizzazione preventiva.
- (3) È necessario chiarire l'attuale definizione di sperimentazione clinica, quale consensuata nella direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾. A tal fine, è opportuno definire in maniera più precisa il concetto di sperimentazione clinica introducendo quello più ampio di «studio clinico», di cui la sperimentazione clinica rappresenta una sottocategoria, che va definita sulla base di criteri specifici. Questo approccio tiene debitamente conto degli orientamenti internazionali ed è conforme al diritto dell'Unione che disciplina i medicinali ed è basata sulla dicotomia tra «sperimentazione clinica» e «studio non interventistico».
- (4) La direttiva 2001/20/CE mira a semplificare e armonizzare le disposizioni amministrative riguardanti le sperimentazioni cliniche nell'Unione. Tuttavia, l'esperienza dimostra che l'obiettivo di un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche è stato raggiunto solo in parte, con conseguenti difficoltà, in particolare, nella conduzione di una data sperimentazione clinica in diversi Stati membri. Lo sviluppo scientifico indica

⁽¹⁾ GU C 44 del 15.2.2013, pag. 99.

⁽²⁾ Posizione del Parlamento europeo del 3 aprile 2014 (non ancora pubblicata nella Gazzetta ufficiale) e decisione del Consiglio del 14 aprile 2014.

⁽³⁾ Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il 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 (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34).

FUTURO

Considerando 19)

La valutazione delle domande di autorizzazione a sperimentazioni cliniche dovrebbe essere realizzata sulla base di adeguate competenze. È opportuno prendere in considerazione competenze specialistiche in sede di valutazione di **sperimentazioni cliniche riguardanti** soggetti che vivono **situazioni di emergenza**, minori, soggetti incapaci, donne in gravidanza e allattamento e, se del caso, altri particolari gruppi di popolazione appositamente individuati come gli anziani o le persone affette da malattie rare e ultra-rare.

Considerando 36)

Il presente regolamento dovrebbe prevedere norme chiare in relazione al **consenso informato nelle situazioni di emergenza**. Tali situazioni riguardano, ad esempio, i casi in cui il paziente si trovi all'improvviso in condizioni cliniche che, a causa di traumi multipli, ictus o infarto, ne mettano in pericolo la vita imponendo un intervento medico immediato. In simili casi può essere opportuno intervenire nell'ambito di una sperimentazione clinica in corso, già approvata. **In determinate situazioni di emergenza, tuttavia è impossibile ottenere il consenso informato prima dell'intervento.**

Considerando 36) (continua)

Il presente regolamento dovrebbe quindi stabilire norme chiare che, nel rispetto di condizioni molto rigorose, consentano l'**arruolamento** dei pazienti in questione in una sperimentazione clinica. Quest'ultima dovrebbe anche avere un **rapporto diretto con la condizione clinica** a causa della quale non è possibile ottenere, entro la finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato. Dovrebbero essere rispettate le **obiezioni eventualmente espresse in precedenza dal paziente** e dovrebbe essere quanto prima acquisito il **consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato**.

Articolo 31

Sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci

1. Nel caso di **soggetti incapaci** che non hanno fornito, o non hanno rifiutato di fornire, il proprio consenso informato prima che insorgesse la loro incapacità, la conduzione di una sperimentazione clinica è possibile esclusivamente se, oltre alle condizioni stabilite all'articolo 28, sono soddisfatte tutta una serie di condizioni.
2. Il paragrafo 1, lettera g, punto ii), fa **salve eventuali norme nazionali più severe** che vietino la realizzazione di tali sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci qualora non vi siano motivi scientifici per ritenere che la partecipazione alla sperimentazione clinica rechi al soggetto un beneficio diretto superiore ai rischi e agli oneri associati.
3. Il soggetto partecipa quanto più possibile alla procedura di acquisizione del **consenso informato**.

NEW

Articolo 35

Sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza

1. In deroga all'articolo 28, paragrafo 1, lettere b) e c), all'articolo 31, paragrafo 1, lettere a) e b), e all'articolo 32, paragrafo 1, lettere a) e b), è possibile **acquisire il consenso informato** a partecipare a una sperimentazione clinica e **le informazioni relative** alla sperimentazione clinica possono essere **fornite dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica** a condizione che detta decisione sia presa in occasione del primo intervento sul soggetto, in conformità del protocollo di tale sperimentazione clinica, e tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

Articolo 35 (continua)

- a) il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato preventivo né di ricevere informazioni preventive sulla sperimentazione clinica a causa dell'**urgenza della situazione**, dovuta a una condizione clinica improvvisa che ne mette in pericolo la vita o ad altra condizione clinica grave;
- b) vi sono motivi scientifici per ritenere che la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica sarà potenzialmente in grado di recare al soggetto un **beneficio diretto clinicamente rilevante**, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione;

Articolo 35 (continua)

- c) non è possibile, entro il periodo di finestra terapeutica, fornire tutte le informazioni preventive e ottenere il consenso informato preventivo dal suo rappresentante legalmente designato;
- d) lo sperimentatore certifica di non essere a conoscenza di obiezioni alla partecipazione alla sperimentazione clinica sollevate in precedenza dal soggetto;
- e) la sperimentazione clinica è direttamente associata alla condizione clinica del soggetto, a causa della quale non è possibile ottenere, entro il periodo di finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato né fornire informazioni preventive, e inoltre la sperimentazione clinica è di natura tale da poter essere condotta esclusivamente in situazioni di emergenza;
- f) la sperimentazione clinica pone un rischio e un onere minimi per il soggetto rispetto al trattamento standard applicato alla sua condizione.

Articolo 35 (continua)

2. In seguito a un intervento a norma del paragrafo 1, si cerca di **ottenere il consenso informato** a norma dell'articolo 29 **per proseguire la partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica**, e le informazioni in merito alla sperimentazione clinica sono fornite, in conformità ai seguenti requisiti:
 - a) per quanto riguarda i **soggetti incapaci** e i minori, lo sperimentatore cerca di **ottenere il consenso informato dal suo rappresentante legalmente designato** senza indebito ritardo e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto e al suo rappresentante legalmente designato;

Articolo 35 (continua)

b) per quanto riguarda gli altri soggetti, lo sperimentatore cerca di ottenere senza indebito ritardo il consenso informato dal soggetto o dal suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida, e le informazioni di cui all'articolo 29, paragrafo 2, sono fornite quanto prima al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato, a seconda dell'opzione più rapida.

Ai fini della lettera b), se il consenso informato è fornito dal rappresentante legalmente designato, il consenso informato alla continuazione della partecipazione alla sperimentazione clinica è acquisito dal soggetto, non appena questi è in grado di fornire il proprio consenso informato.

3. Qualora il soggetto o, se del caso, il suo rappresentante legalmente designato non forniscano il consenso, essi sono informati del diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

ALLEGATO I

FASCICOLO DI DOMANDA INIZIALE

D. PROTOCOLLO

17. Il protocollo comprende almeno:

d) una sintesi dei rischi e dei benefici noti e potenziali, compresa una valutazione dei benefici e dei rischi attesi ai fini della valutazione a norma dell'articolo 6;
per soggetti in **sperimentazione clinica in una situazione di emergenza**, devono essere documentati i **motivi scientifici** per ritenere che la partecipazione di tali soggetti alla sperimentazione sia potenzialmente in grado di recare al soggetto un **beneficio diretto clinicamente rilevante**;

ALLEGATO I

FASCICOLO DI DOMANDA INIZIALE (continua)

L. INFORMAZIONE DEI SOGGETTI, MODULO PER IL CONSENSO INFORMATO E PROCEDURA DI ACQUISIZIONE DEL CONSENSO INFORMATO (INFORMAZIONI DISTINTE PER STATO MEMBRO INTERESSATO)

62. Va presentata una descrizione delle procedure di acquisizione del consenso informato per tutti i soggetti e in particolare:

- c) nelle **sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza** di cui all'articolo 35, va descritta la **procedura di acquisizione del consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato** alla continuazione della sperimentazione clinica;
- d) nelle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza di cui all'articolo 35, vanno descritte le **procedure seguite per individuare e documentare la situazione di urgenza**;

DOMANI

Sperimentazioni in situazioni di EMERGENZA **effettuabili**:

Anche se l'acquisizione del consenso potrebbe non essere possibile al momento del primo atto previsto dal protocollo (già autorizzato), per mancanza del rappresentante legale e considerato lo stato del paziente (incosciente)

Necessaria la situazione di emergenza (es infarto, stroke, traumi), giudizio sul beneficio atteso **CLINICAMENTE RILEVANTE** per il **SOGGETTO** e solo un rischio minimo aggiuntivo per le procedure rispetto allo standard.

L'EUROPEAN PATIENT FORUM (26.05.16) - Clinical Trials Regulation: Informed consent and information to patients



Patients' perspective on the EU Regulation

Special Considerations

The Regulation includes several Articles laying out the rules for informed consent in research involving persons with incapacity, children, women who are pregnant or breastfeeding, and persons who are unable to give informed consent because they are in an **emergency situation**.

In all of these cases, the **general principles of article 28** must be fulfilled and **additional requirements** are given. Article 10 also specifies that whenever the trial participants may be representing "vulnerable populations", the **ethics review** must include **specific expertise**.

Patients' perspective on the EU Regulation

Other Provisions

EPF does not have sufficient expertise to make recommendations regarding specific concerns around informed consent for children, pregnant or breastfeeding women, trials in emergency situations, or cluster trials (Articles 32, 33, 35 and 30, respectively).

We would merely stress that the same fundamental principles of meaningful informed consent should be applied in these situations. EPF supports the provisions of Article 10 that in trials involving any potentially vulnerable populations, specific consideration must be given to the assessment of the trial application on the basis of specific expertise in such populations or expert advice on the clinical, ethical and other specific problems in that field.

Conclusioni

- Le sperimentazioni cliniche in condizioni di emergenza di fatto non sono effettuabili in accordo alla Dir 2001/20/CE, data la difficoltà di acquisizione del consenso al momento del primo atto previsto dal protocollo (già autorizzato), per mancanza del rappresentante legale e considerato lo stato del paziente (incosciente).
- Saranno fattibili ai sensi del Reg 536/2014, visto che sarà possibile acquisire il consenso informato a partecipare a una sperimentazione clinica e fornire le informazioni relative alla sperimentazione clinica dopo la decisione di includere il soggetto nella sperimentazione clinica, fatti salvi la necessità di situazione di emergenza, il giudizio sul beneficio atteso clinicamente rilevante per il soggetto e solo un rischio minimo aggiuntivo per le procedure rispetto allo standard.
- Sarà indispensabile expertise specifica nella revisione etica.



Grazie



CONTATTI

Paola Aita

Ufficio Sperimentazione Clinica

p.aita@aifa.gov.it

www.agenziafarmaco.gov.it