

## Dichiarazione di Helsinki: 50 anni dopo

[http://www.partecipasalute.it/cms\\_2/node/2058#tit11](http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/2058#tit11)

Cinquanta anni e 7 revisioni dopo, la Dichiarazione di Helsinki - uno dei documenti cardine sui principi etici della ricerca clinica – riporta diverse modifiche affrontando i temi più attuali della ricerca.

Questa dichiarazione, nata a seguito di abusi sui soggetti umani coinvolti nella ricerca, stabilisce i principi etici e fornisce indicazioni su come condurre la ricerca medica in cui siano coinvolti soggetti umani.

Il primo cambiamento da sottolineare è la struttura data alla dichiarazione, suddivisa in base al tema affrontato allo scopo di renderla più comprensibile e chiara anche ad un pubblico laico.

In particolare la dichiarazione affronta i diversi temi:

- Principi generali;
- Rischi, oneri e vantaggi;
- Gruppi e individui vulnerabili;
- Requisiti scientifici e protocolli di ricerca;
- Comitati etici di ricerca;
- Privacy e riservatezza;
- Consenso informato;
- Uso del placebo;
- Disposizioni post-studio;
- Registrazione dello studio, pubblicazione e diffusione dei dati;
- Interventi non provati nella pratica clinica.

Il secondo cambiamento di questa ultima versione è quello che riguarda il coinvolgimento nella ricerca dei cosiddetti gruppi vulnerabili.

Viene posto un particolare accento sull'attenzione da decidere e le cautele da adottare quando tali individui prendono parte alle sperimentazioni cliniche in quanto questi ultimi hanno una maggiore probabilità di essere lesi e/o di incorrere in ulteriori danni.

Inoltre viene espressamente richiesto che il gruppo vulnerabile coinvolto debba trarre un beneficio da tale ricerca.

Nella dichiarazione viene ampiamente affrontato poi il tema relativo al consenso informato rimodulato su ben otto punti.

Si sottolinea che, oltre il consueto flusso di informazioni, richiesto anche dalla prima dichiarazione, il paziente che decide di prender parte ad una sperimentazione deve essere informato su: provenienza dei fondi, qualsiasi possibile conflitto di interessi, affiliazioni istituzionali dei ricercatori coinvolti, benefici attesi e potenziali rischi dello studio.

E' stato inoltre ribadito che il consenso informato deve essere preferibilmente scritto e nel caso in cui ciò non fosse possibile è importante che il parere del paziente in merito alla sua partecipazione sia documentato e testimoniato.

Infine, tra questi 8 punti viene discusso il caso di una sperimentazione clinica in cui è prevista la raccolta di dati o di materiale di origine umana contenuti in bio-banche.

Anche in tal caso il medico deve richiedere il consenso informato.

Dalla dichiarazione emerge come non sia prevista la possibilità di avere un consenso più ampio per il riutilizzo di dati e dei campioni biologici.

E che in merito saranno i comitati etici a doversi esprimere.

Continuando a scorrere la dichiarazione si affronta anche il tema relativo all'utilizzo del placebo.

Si sottolinea l'importanza dell'utilizzo del miglior trattamento disponibile nel caso in cui si valuti l'efficacia di un nuovo trattamento, tale considerazione può venire meno solo quando non è disponibile nessun intervento valido da utilizzare come confronto e quindi solo in questo caso si giustifica l'uso del placebo.

Infine, la dichiarazione di Helsinki affronta uno dei temi tanto discussi in letteratura, come quello

relativo alla registrazione dello studio, alla pubblicazione e diffusione dei risultati.

Ogni sperimentazione che coinvolge soggetti umani deve necessariamente essere registrata su di un registro pubblico e accessibile a tutti, anche ai pazienti stessi, prima del coinvolgimento del primo paziente.

Alla fine dello studio tutti hanno il diritto di accedere ai risultati, negativi o positivi che siano. Quindi viene sottolineata l'importanza di una maggiore trasparenza dei dati che riguarda non solo la pubblicazione dei risultati dello studio, ma anche la dichiarazione di eventuali conflitti di interesse e delle fonti di finanziamento ricevute.

Questo sicuramente gioverebbe ai ricercatori evitando duplicazioni di studi, ai medici per prendere decisioni cliniche più consapevoli ma anche ai pazienti e ai loro familiari per fare scelte più informate e consapevoli.

*Roberto A., Gerardi C. IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*

## **DICHIARAZIONE DI HELSINKI (OTTOBRE 2013)**

### **PREMESSE**

1. L'Associazione Medica Mondiale (WMA) ha elaborato la Dichiarazione di Helsinki come dichiarazione di principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani. Questa include la ricerca su materiale umano identificabile e su altri dati identificabili. La Dichiarazione deve essere letta nel suo insieme e ogni paragrafo deve essere applicato tenendo presente tutti i paragrafi rilevanti.

2. Coerentemente con il mandato dell'Associazione Medica Mondiale, la Dichiarazione è rivolta principalmente ai medici. Il WMA, comunque, incoraggia le altre figure coinvolte nella ricerca medica sui soggetti umani ad adottare questi principi.

### **PRINCIPI GENERALI**

3. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale vincola il medico con queste parole: "La salute del mio paziente sarà la mia preoccupazione principale", e il Codice internazionale di Etica Medica dichiara che "Il medico dovrà agire solo nell'interesse del paziente quando fornisce una cura medica".

4. È dovere del medico promuovere e salvaguardare la salute, il benessere e i diritti del paziente, inclusi quelli coinvolti nella ricerca medica. La scienza e coscienza del medico sono dedicate all'adempimento di questa missione.

5. Il progresso della medicina è fondato sulla ricerca che a sua volta si deve basare, in ultima analisi, su sperimentazioni che coinvolgano soggetti umani.

6. L'obiettivo primario della ricerca medica sull'uomo è capire le cause, lo sviluppo e gli effetti della malattia e il miglioramento delle procedure di prevenzione, diagnostiche e terapeutiche (metodi, procedure e trattamenti). Anche i migliori interventi di provata efficacia devono essere continuamente valutati attraverso ricerche per la loro sicurezza, efficacia, efficienza, accessibilità e qualità.

7. La ricerca medica è sottoposta agli standard etici che promuovono e garantiscono il rispetto per tutti i soggetti umani proteggendo la loro salute e i loro diritti.

8. Sebbene lo scopo primario della ricerca medica sia quello di generare nuove conoscenze, queste non possono prevaricare sui diritti e gli interessi dei singoli soggetti coinvolti nella ricerca.

9. È dovere dei medici coinvolti nella ricerca medica proteggere la vita, la salute, la dignità, l'integrità, il diritto all'autodeterminazione, la privacy e la riservatezza delle informazioni personali dei soggetti umani coinvolti nella ricerca. La responsabilità per la protezione dei soggetti coinvolti nella ricerca deve sempre ricadere sul medico o sugli altri operatori sanitari e mai su di loro, anche se hanno dato il consenso.

10. I medici devono essere al corrente dei requisiti etici, legali e regolatori e gli standard per la ricerca dei paesi del quale fanno parte i soggetti coinvolti, così come applicare le norme e gli

standard internazionali. Nessun requisito etico, legale o regolatorio nazionale o internazionale dovrebbe ridurre o eliminare alcuno dei punti enunciati in questa Dichiarazione utili a proteggere i soggetti coinvolti nella ricerca.

11. La ricerca medica dovrebbe essere condotta in modo da minimizzare i possibili danni all'ambiente.

12. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani deve essere condotta solo da persone con un'appropriata etica, istruzione scientifica, formazione e qualifiche. La ricerca su pazienti o su volontari sani richiede la supervisione di un medico competente e adeguatamente qualificato o di un altro professionista sanitario.

13. Ai gruppi che sono scarsamente rappresentati nella ricerca medica dovrebbe essere fornito un accesso adeguato alla partecipazione nella ricerca.

14. I medici che coniugano la ricerca medica con le cure mediche dovrebbero coinvolgere i pazienti nella ricerca solo nella misura in cui ciò sia giustificato dal potenziale valore preventivo, diagnostico o terapeutico e se il medico ha buona ragione di credere che la partecipazione ad uno studio non pregiudichi la salute dei pazienti.

15. Deve essere garantito un adeguato risarcimento e trattamento per i soggetti che risultano danneggiati a causa della partecipazione ad una ricerca.

### **RISCHI, ONERI E VANTAGGI**

16. Nella pratica medica e nella ricerca medica, la maggior parte degli interventi implica rischi e oneri. La ricerca medica che coinvolge soggetti umani può essere condotta solo se l'importanza dell'obiettivo prevale sui rischi e sull'onere per i soggetti.

17. Tutta la ricerca medica sull'uomo deve essere preceduta da un'attenta valutazione dei rischi e dell'onere per gli individui e/o i gruppi coinvolti nella ricerca confrontati con i benefici prevedibili per loro e per gli altri individui o gruppi affetti dalla patologia in esame. Devono essere attuate tutte le misure atte a minimizzare i rischi. Questi ultimi devono essere continuamente monitorati, valutati e documentati dal ricercatore.

18. I medici non possono essere coinvolti in una ricerca che coinvolge soggetti umani a meno che non siano sicuri che i rischi siano stati adeguatamente valutati e possano essere controllati in modo soddisfacente. Quando i rischi si presentano superiori ai potenziali benefici o quando vi è la prova degli esiti definitivi, i medici devono valutare se continuare, modificare o interrompere immediatamente lo studio.

### **GRUPPI E INDIVIDUI VULNERABILI**

19. Alcuni gruppi e individui sono particolarmente vulnerabili e possono avere una maggiore probabilità di essere lesi e/o di incorrere in ulteriori danni. Tutti i gruppi e le persone vulnerabili dovrebbero ricevere una protezione specificamente considerata.

20. La ricerca medica su un gruppo vulnerabile è giustificata solo se la ricerca è sensibile ai bisogni di salute o alle priorità poste da questo gruppo e la stessa ricerca non può essere effettuata in un gruppo non vulnerabile. Inoltre, questo gruppo dovrebbe beneficiare delle conoscenze, pratiche o interventi che derivano dalla ricerca.

### **REQUISITI SCIENTIFICI E PROTOCOLLI DI RICERCA**

21. La ricerca medica sull'uomo deve essere conforme ai principi scientifici universalmente accettati e deve essere basata su un'approfondita conoscenza della letteratura scientifica, di altre rilevanti fonti di informazione, e su sperimentazioni di laboratorio e, ove appropriato, sull'animale adeguatamente eseguite. Il benessere degli animali utilizzati per la ricerca deve essere rispettato.

22. Il disegno e l'esecuzione di ogni studio di ricerca sull'uomo devono essere chiaramente formulati e giustificati in un protocollo di ricerca. Il protocollo dovrebbe contenere una dichiarazione sulle considerazioni etiche implicate e deve indicare in che modo i principi contenuti nella presente dichiarazione sono stati affrontati. Il protocollo dovrebbe includere le informazioni

relative a finanziamento, sponsor, affiliazioni istituzionali, potenziali conflitti di interesse, incentivi previsti per i soggetti e le informazioni relative alle disposizioni per il trattamento e/o di risarcimento ai soggetti che risultano danneggiati a seguito della partecipazione allo studio. Negli studi clinici, il protocollo deve anche descrivere le disposizioni da attuare dopo lo studio.

### COMITATI ETICI DI RICERCA

23. Il protocollo di ricerca deve essere inviato per considerazioni, commenti, direttive e approvazione ad un Comitato Etico di ricerca prima dell'inizio dello studio. Questa commissione deve essere trasparente nel suo funzionamento, deve essere indipendente dal ricercatore, dallo sponsor e da ogni altra influenza indebita e deve essere debitamente qualificato. Si devono prendere in considerazione le disposizioni legislative e regolamentari del paese o dei paesi in cui la ricerca deve essere eseguita così come le norme e gli standard internazionali, tuttavia questi non devono essere autorizzati a ridurre o eliminare alcun punto enunciato in questa Dichiarazione utile a proteggere i soggetti coinvolti nella ricerca. Il comitato deve avere il diritto di monitorare gli studi in corso. Il ricercatore deve fornire le informazioni sui monitoraggi al comitato, specialmente informazioni su eventuali eventi avversi gravi. Nessuna modifica al protocollo può essere effettuata senza un ri-esame e ri-approvazione da parte del comitato. Dopo la fine dello studio, i ricercatori devono presentare una relazione finale al comitato che contiene una sintesi dei risultati e le conclusioni dello studio.

### PRIVACY E RISERVATEZZA

24. Ogni precauzione deve essere presa per proteggere la privacy dei soggetti coinvolti nella ricerca e la riservatezza dei loro dati personali.

### CONSENSO INFORMATO

25. La partecipazione degli individui capaci di fornire il loro consenso informato come soggetti coinvolti nella ricerca medica, deve essere volontaria. Anche se può essere appropriato consultare i familiari o i responsabili della comunità, nessun individuo capace di fornire il proprio consenso può essere inserito in uno studio clinico a meno della sua libera volontà a partecipare.

26. Nella ricerca medica che coinvolge soggetti umani capaci di fornire il loro consenso informato, ciascun soggetto che potenzialmente potrebbe entrare nella sperimentazione dovrebbe essere adeguatamente informato su scopi, metodi, provenienza dei fondi, e qualsiasi possibile conflitto di interessi, affiliazioni istituzionali dei ricercatori coinvolti, benefici attesi e potenziali rischi dello studio, disagi che potrebbe comportare, disposizioni post-studio e qualsiasi altro aspetto rilevante dello studio stesso. I soggetti potenzialmente coinvolti dovrebbero essere informati sul diritto che hanno di rifiutare la partecipazione allo stesso o di ritirare il consenso informato in qualsiasi momento senza ritorsioni. Un'attenzione particolare dovrebbe essere posta alle informazioni specifiche necessarie da fornire al partecipante, così come i metodi utilizzati per veicolare tali informazioni. Il medico o un'altra figura appropriatamente qualificata, dopo essersi assicurato che il potenziale partecipante abbia compreso l'informazione, deve far sì che il consenso informato sia preferibilmente scritto. Se il consenso non può essere espresso per iscritto, il consenso non-scritto dovrebbe essere formalmente documentato e testimoniato.

A tutti i soggetti coinvolti nella ricerca medica, dovrebbe essere data la possibilità di essere informati circa gli esiti e i risultati dello studio.

27. Durante il processo di richiesta del consenso informato per la partecipazione ad uno studio clinico, il medico dovrebbe essere particolarmente cauto e attento se vi è una relazione di particolare dipendenza tra il medico e l'individuo o se il consenso può essere stato ottenuto sotto costrizione. In determinate situazioni il consenso dovrebbe essere richiesto da una persona appropriatamente qualificata che sia completamente estranea a questa relazione.

28. Per un potenziale soggetto partecipante alla ricerca incapace di esprimere il consenso informato, il medico dovrebbe richiedere il consenso ad un rappresentante legale autorizzato.

Questa categoria di soggetti non dovrebbe essere inclusa in uno studio sperimentale che non abbia, con massima probabilità, benefici per i pazienti stessi, a meno che lo studio sia stato pianificato con lo scopo di promuovere la salute dei gruppi rappresentati da tali soggetti e la ricerca non possa invece essere compiuta con persone capaci di dare il proprio consenso e comporta solo rischi minimi e con minimo onere.

29. Quando un soggetto potenzialmente coinvolto nella ricerca che è ritenuto incapace di dare il consenso informato è in grado di esprimere il suo assenso per le decisioni circa la partecipazione allo studio, il medico deve cercare di ottenere l'assenso del paziente oltre quello del rappresentante legale. I soggetti che dissentono alla partecipazione di uno studio dovrebbero essere rispettati.

30. La ricerca che coinvolge i soggetti che sono fisicamente o mentalmente incapaci di dare il loro consenso, per esempio pazienti non coscienti, può essere portata avanti solo se la condizione fisica e mentale che impedisca la dichiarazione di consenso è una caratteristica imprescindibile del gruppo di ricerca. In tali circostanze il medico deve avere una dichiarazione di consenso dal rappresentante legale autorizzato. Se questo rappresentante non è disponibile e se il ricercatore non può posticipare, lo studio può procedere senza consenso informato a condizione che le specifiche ragioni per le quali sono stati coinvolti soggetti con una condizione tale da renderli incapaci di esprimere la loro volontà, siano state dichiarate all'interno del protocollo e che lo studio sia stato approvato dal Comitato Etico.

31. Il medico deve informare in maniera completa il paziente quali aspetti della sua salute sono di interesse della ricerca. Il rifiuto di un paziente a partecipare allo studio o la decisione dello stesso di ritirarsi dalla sperimentazione non deve mai inficiare il rapporto medico paziente.

32. Nel caso di una sperimentazione clinica in cui è prevista la raccolta di dati o materiale di origine umana (entrambi identificabili) contenuti in bio-banche o depositi simili, i medici devono richiedere il consenso informato, per la raccolta, per lo stoccaggio e riutilizzo di dati e materiale. Si potrebbero verificare delle situazioni eccezionali in cui potrebbe essere impossibile o inattuabile poter richiedere il consenso per la ricerca. In tali situazioni si può dare avvio alla sperimentazione solo dopo le considerazioni e l'approvazione del comitato etico.

## USO DEL PLACEBO

33. I benefici, i rischi, il carico e l'efficacia di un nuovo intervento deve essere testata contro quella del miglior intervento dimostrato come tale, eccezion fatta per i seguenti casi:

- quando non esiste un intervento valido, l'uso del placebo o di nessun intervento è accettabile;
- quando per convincenti e scientificamente solide ragioni metodologiche l'utilizzo di un intervento meno efficace come l'uso del placebo o di nessun intervento è necessario a determinare l'efficacia o la sicurezza di un trattamento. I pazienti che ricevono qualsiasi intervento medico meno efficace rispetto a quello dimostrato come tale, ricevono il placebo o nessun intervento, non dovranno essere esposti a rischi aggiuntivi irreversibili o a seri danni come conseguenza del non aver ricevuto il miglior trattamento disponibile. Dovrebbe essere adottata una estrema cura nell'evitare l'abuso (uso non corretto) del placebo.

## DISPOSIZIONI POST-STUDIO

34. Nell'avanzamento di uno studio clinico, lo sponsor, i ricercatori e i governi dei paesi coinvolti dovrebbero adottare delle disposizioni per gli accessi post-studio per tutti i partecipanti che necessitano di un intervento identificato come vantaggioso durante lo studio clinico. Queste informazioni dovrebbero anche essere divulgate ai partecipanti nel momento in cui si chiede il consenso informato.

## REGISTRAZIONE DELLO STUDIO, PUBBLICAZIONE E DIFFUSIONE DEI DATI

35. Ogni studio che coinvolga soggetti umani deve essere registrato in un registro pubblico e accessibile prima del coinvolgimento del primo paziente.

36. Ricercatori, autori, sponsor ed editori hanno tutti obblighi etici in merito alla pubblicazione e diffusione dei risultati di una ricerca. I ricercatori hanno il dovere di rendere pubblicamente disponibili i risultati della loro ricerca su soggetti umani e sono responsabili della completezza e accuratezza della loro relazione. Tutte le parti coinvolte dovrebbero aderire e accettare le linee guida sul riportare i risultati in modo etico. I risultati negativi o incompleti così come quelli positivi devono essere pubblicati o altrimenti resi disponibili pubblicamente. Le fonti di finanziamento, le affiliazioni istituzionali e i conflitti di interesse devono essere dichiarati nella pubblicazione. I rapporti finali della ricerca non in accordo con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

#### **INTERVENTI NON PROVATI NELLA PRATICA CLINICA**

37. Nel trattamento di un singolo paziente, quando non esistono comprovate cure o altri interventi conosciuti non si sono dimostrati efficaci, dopo aver ricercato l'opinione degli esperti in materia, il medico con il consenso del paziente o di un suo legale rappresentante, può usare un intervento non provato se secondo il suo giudizio tale farmaco può costituire una speranza per salvare la vita, ristabilire l'integrità fisica o alleviare le sofferenze del paziente. Questo intervento dovrebbe successivamente essere reso come oggetto di studio, disegnato per valutare la sua sicurezza e l'efficacia. In tutti i casi una nuova informazione deve essere registrata e quando appropriato resa pubblicamente disponibile.

*Traduzione a cura di Chiara Gerardi & Anna Roberto IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*