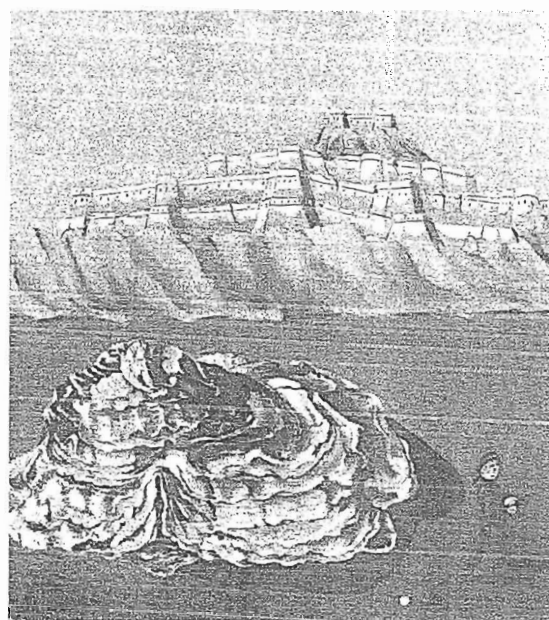


QUADERNI
della Libera Università «Maria SS. Assunta»
LUMSA - Roma

Sezione Centro Studi Biogiuridici / 6.

L'INTERESSE DEL MINORE TRA BIOETICA E BIODIRITTO

A cura di
LAURA PALAZZANI



EDIZIONI STUDIUM

2010

III. ASPETTI ETICO-GIURIDICI DEL REGOLAMENTO EUROPEO 1901/2006 RELATIVO AI MEDICINALI PER USO PEDIATRICO

STÉPHANE BAUZON

1. *Medicinali per i bambini e sperimentazioni cliniche con i bambini*

Nel dicembre 2006, il Consiglio Europeo e il Parlamento Europeo hanno adottato il Regolamento 1901/2006 che mette fine a una pratica medica contestata: la creazione e la produzione di medicinali testati quasi unicamente su soggetti adulti, anche se destinati a uso pediatrico. In effetti, bisogna ricordare che più del 50% dei medicinali prescritti ai bambini non sono stati studiati clinicamente per questa fascia d'età. Nell'Unione Europea (nel 2005) la popolazione pediatrica rappresenta il 20% della popolazione totale. Anche se l'infanzia (dalla nascita alla maggiore età) non può essere considerata un gruppo omogeneo, tuttavia è innegabile che questa popolazione è caratterizzata da incapacità giuridica e debolezza sociale. Ne consegue che il dosaggio di un medicinale dato a un minore si basa sul suo peso e sulla sua età, sostenendo così la falsa idea medica che il bambino sia un adulto in miniatura.

Nel Regolamento 1901/2006 leggiamo: «Prima di essere immesso in commercio in uno o più Stati membri, un medicinale per uso umano deve, in genere, essere sottoposto a studi approfonditi» (Considerando 1); tuttavia esiste una carenza scientifica evidente per quanto riguarda «i medicinali per uso pediatrico». Troppo spesso, si denuncia che «i medicinali attualmente impiegati nella popolazione pediatrica non sono stati studiati» (Considerando 2), con le tragiche conse-

guenze di «rischi più elevati di reazioni avverse, tra cui il decesso, a causa di informazioni inadeguate sul dosaggio; cure inefficaci per sottodosaggio; non disponibilità per la popolazione pediatrica dei progressi terapeutici e di adeguati preparati e modalità di somministrazione e impiego nella popolazione pediatrica di preparati magistrali o officinali potenzialmente di scarsa qualità» (Considerando 3).

Per rimediare a questa carenza nella ricerca e nell'immissione sul mercato dei medicinali per bambini, il Consiglio Europeo e il Parlamento hanno utilizzato la norma più elevata del diritto comunitario: il Regolamento. A differenza della Direttiva, il Regolamento ha valore immediato in ogni suo punto ed è direttamente applicabile in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea (UE) (non è quindi necessaria nessuna norma nazionale per dargli forza di legge). Tutti gli Stati dell'UE devono modificare la propria legislazione in tale ambito, per accordarla con il Regolamento presente (in vigore in parte da gennaio 2007 e nella sua totalità prima della fine del 2008).

Questo ricorso al Regolamento (art. 249 del trattato CE) sottolinea la volontà politica comunitaria di proteggere prima di tutto la salute dei bambini. In effetti, in una gerarchia di norme, il Regolamento è secondo (dopo i Trattati) in ciò che ormai viene chiamato il modello della piramide di Kelsen. Nell'UE la messa in atto di una gerarchia di norme permette di precisare le funzioni normative delle istituzioni comunitarie (in questo caso il Consiglio Europeo e il Parlamento) nel loro rapporto con le istituzioni nazionali degli Stati membri. Completo e generale, il Regolamento ha «un incontestabile potere europeo»¹. Questo potere, nel nostro caso, aiuta a «mirare ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico, a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata» (Considerando 4). La questione etico-giuridica fondamentale è conciliare una ricerca *con* i minori per migliorare la qualità dei medicinali *per* i minori.

Si instaura, dunque, una tensione tra il desiderio di fornire ai bambini dei medicinali di qualità, da una parte, e la preoccupazione di

¹ J.-V. LOUIS, *L'ordre juridique communautaire*, Office des publications officielles des Communautés européennes, 6^e éd., Luxembourg 1993.

ricorrere a bambini per le sperimentazioni di ricerca biomedica, dall'altra. Questa tensione del resto non è ignorata nel Regolamento, ma viene precisata in questi termini: «Qualsiasi preoccupazione per la sperimentazione nella popolazione pediatrica andrebbe controbilanciata dalle preoccupazioni etiche riguardanti la somministrazione di medicinali a una popolazione su cui non sono stati adeguatamente sperimentati» (Considerando 7).

2. Benevolenza e responsabilità nella ricerca clinica con i minori

Il Regolamento 1901/2006 ha un fondamento chiaro e ben noto a tutti coloro che conoscono i dibattiti bioetici: il *principio responsabilità* di Hans Jonas, che fonda l'etica sulla protezione del più debole e del più minacciato. In particolare, Jonas afferma e ripete che il modello di ogni etica rimane quello della benevolenza del padre di famiglia con i suoi figli ed è a questo modello che il comportamento dell'uomo di Stato deve rifarsi.

In opposizione alla filosofia di Kant, egli fonda l'agire morale non sulla legge morale, ma sull'«appello al bene-in-sé possibile nel mondo»². Questo approccio etico si rifà alla morale di Aristotele (384-322 a.C.) del bene e implica che si faccia del bene, che ci si astenga dal nuocere, come vuole il principio di Ippocrate *primum non nocere*, la cui conseguenza è di fare del bene ai pazienti e di allontanarli dal male e dall'ingiustizia. Questo atteggiamento di sollecitudine viene anche definito in bioetica «principio di beneficenza»³. Beneficenza e responsabilità procedono insieme, sono le due facce dell'etica medica di questo Regolamento (come un Giano Bifronte). La benevolenza porta a

² H. JONAS, *Il principio responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica*, tr. it., Einaudi, Torino 2002.

³ A questo proposito ricordiamo che il principio di beneficenza si trova nel celebre libro di T. L. BEAUCHAMP, J. F. CHILDRESS, *Principles of Biomedical Ethics*, 5th ed., Oxford University Press, Oxford 2001, uno dei quattro grandi principi che rappresentano un tentativo di regolamentazione bioetica: 1) il principio di beneficenza (*beneficence*); 2) il principio di non-maleficenza (*non-maleficence*); 3) il principio di autonomia (*autonomy*); 4) il principio di giustizia (*justice*).

una protezione rafforzata dei minori che partecipano alle sperimentazioni cliniche, ma la responsabilità esige che i medicinali usati per i minori siano sperimentati con i minori, come ricorda il Considerando 7 del Regolamento.

Tuttavia, come ha scritto R. Spaemann, questo concetto di benevolenza (*Wohllwollen*) è lontano dall'indulgenza (*benevolence*) cara all'utilitarismo; non si tratta di altruismo, di disinteressamento o di identificazione sentimentale con l'altro⁴. È la benevolenza che mira al bene del bambino che partecipa a una sperimentazione clinica, come è stato evidenziato nella Direttiva 2001/20⁵ relativa alle sperimentazioni cliniche. Questa Direttiva, la cui lettura integra il Regolamento 1901/2006, da un punto di vista giuridico spiega il significato di protezione speciale del minore⁶ alla luce della benevolenza particolare che gli è dovuta. Inoltre, possiamo leggere nell'art. 4 intitolato «Sperimentazione clinica sui minori», che «in aggiunta a tutte le altre restri-

⁴ R. SPAEMANN, *Bonheur et bienveillance. Essai sur l'éthique*, Presses Universitaires de France, Paris 1997, p. 130.

⁵ 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.

⁶ Testi internazionali sulle sperimentazioni cliniche con minori:

- l'articolo 7 della Dichiarazione universale di bioetica e dei diritti dell'uomo dell'Unesco (19 ottobre 2005) conclude che una «protezione speciale deve essere accordata alle persone incapaci di esprimere il loro consenso» a una ricerca o una pratica medica;

- la Convenzione delle Nazioni Unite relativa ai diritti del bambino (20 novembre 1989) afferma che i bambini hanno il diritto di dare il proprio parere nel momento in cui gli adulti prendono decisioni che li riguardano e di prendere in considerazione le loro opinioni (articolo 12);

- il Rapporto del Comitato internazionale di bioetica dell'Unesco (CIB) sul consenso (19 giugno 2007);

- la Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la dignità dell'essere umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina (Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina), 1997: «Art. 5 Regola generale. Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto un'informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso. [...]

zioni pertinenti, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa solo se [...] il gruppo di pazienti trae dalla sperimentazione clinica determinati benefici diretti e solo nel caso in cui la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve ricollegarsi direttamente ad uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori».

Alla lettura di questo alinea, si può constatare che, oltre ai principi di benevolenza e di responsabilità (*benefici diretti; la ricerca deve ricollegarsi direttamente a uno stato clinico di cui soffre il soggetto minore*) che impongono una protezione rafforzata, la Direttiva autorizza comunque delle sperimentazioni cliniche quando (come prescrive il Regolamento 1901/2006) è necessario condurle su minori (*o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori*). Va da sé che⁷, nel caso di questa seconda ipotesi, i medici sperimentatori devono, come ricorda la Direttiva, assicurarsi che «l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società» (art. 4 - i).

3. Consenso e parere dei minori nella ricerca clinica

Analizziamo la questione molto delicata e spinosa del consenso informato, evocato nel punto e) dell'articolo 4, e messo in epigrafe nei primi tre punti dell'articolo 4: «a) è stato ottenuto il consenso informato dei genitori o del rappresentante legale; il consenso deve rispec-

Art. 17 Tutela delle persone che non hanno la capacità di consentire ad una ricerca.

(1) Una ricerca non può essere intrapresa su una persona che non ha, conformemente all'articolo 5, la capacità di consentirvi a meno che le condizioni seguenti siano riunite: i) le condizioni enunciate all'articolo 16, dall'alinea (1) al (4) sono soddisfatte; ii) i risultati attesi dalla ricerca comportano un beneficio reale e diretto per la sua salute; iii) la ricerca non può effettuarsi con una efficacia paragonabile su dei soggetti capaci di consentirvi; iv) l'autorizzazione prevista all'articolo 6 è stata data specificamente e per iscritto, e v) la persona non vi oppone rifiuto».

⁷ Dall'adozione del testo fondatore dell'etica nel quadro di una ricerca su esseri umani, 1947, detto Codice di Norimberga. A tale proposito, cfr. il nostro libro, *La persona biogiuridica*, Giappichelli, Torino 2005, pp. 49-56.

chiare la volontà presunta del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò arrechi pregiudizio a quest'ultimo; b) il minore ha ricevuto da personale esperto nel trattare con minori informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici; c) lo sperimentatore o, eventualmente, lo sperimentatore principale tiene conto del desiderio esplicito di un minore 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».

Nel Rapporto Belmont⁸ (uno dei testi fondanti della bioetica delle sperimentazioni cliniche), il principio di autonomia è presente in questi termini: «Il principio del rispetto delle persone si divide [...] in due esigenze morali distinte: riconoscere l'autonomia e proteggere coloro la cui autonomia è più debole». Il principio di autonomia si oppone a ogni pratica paternalista (dove il medico sa meglio del paziente quale sia il suo bene). Tuttavia, il diritto pone per principio un presupposto d'incapacità giuridica fino ai diciotto anni. L'incapacità giuridica non significa che il minore non debba essere consultato e ascoltato. Si è lasciato dunque un posto all'autonomia del minore riguardo alla sua facoltà di discernimento. Ma questo posto rimane inquadrato nel presupposto di non-autonomia posto dal diritto. È chiaro che la finalità di questo presupposto è, e deve essere, l'interesse del bambino. Se il minore è considerato non autonomo, per principio il presupposto considera la sua protezione e il suo interesse. Il diritto dei minorenni è permeato da questa nozione dell'interesse del bambino, come vuole la *Dichiarazione dei diritti del bambino* (1959) nel principio 2: «Il bambino deve beneficiare di una protezione speciale e vede accordarsi delle possibilità e delle facilitazioni grazie alla legge e ad altri mezzi, affinché si possa sviluppare in modo sano e normale sul piano fisico, intellettuale, morale, spirituale e sociale, in condizioni di libertà e di dignità. Nell'adozione delle leggi a questo scopo, l'interesse superiore del bambino deve essere determinante». Questo principio è afferma-

⁸ Rapporto Belmont: principi etici e direttive riguardanti la protezione dei soggetti umani nell'ambito della ricerca: Rapporto della Commissione nazionale per la Protezione dei soggetti umani nell'ambito della ricerca biomedica e behaviourista.

to nuovamente nella *Convenzione relativa ai diritti del bambino* proclamata dalle Nazioni Unite il 20 novembre 1989 (poi ratificata da tutti gli Stati membri dell'Unione Europea). Inoltre, la *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea* (2000) nel suo art. 24 (diritti del bambino) dispone: «I bambini hanno il diritto alla protezione e alle cure necessarie al loro benessere. Possono esprimere la loro opinione liberamente. Questa viene presa in considerazione per gli argomenti che li riguardano, in base alla loro età e alla loro maturità».

Si pone allora la questione del limite d'età per comprendere il valore dell'opinione (*assent* in inglese) del minore che partecipa a un Piano di Indagine Pediatrica (PIP)⁹, deciso nel Regolamento del 2006 e in applicazione della Direttiva del 2001. L'Agenzia Europea per i medicinali¹⁰ ha fornito molti commenti al Regolamento 1901/2006. Possiamo in particolare citare il seguente: «The pediatric population means the part of the population aged between birth and 18 years (up to but not including 18-years). The pediatric population encompasses several subsets defined in ICH guideline E114: the pre term and term neonate from 0 to 27 days, the infant from 1 month to 23 months, the child from 2 years to 11 years and the adolescent from 12 up to 18 years. However, in some conditions, the use of different subsets may be more appropriate and when different subsets are used they should be explained and justified».

In questo senso, occorre ricordare l'art. 1 del Regolamento 1901/2006: «Il presente regolamento istituisce le norme che disciplinano lo sviluppo di medicinali per uso umano al fine di rispondere alle esigenze terapeutiche specifiche della popolazione pediatrica, senza sottoporre la popolazione pediatrica a sperimentazioni clini-

⁹ Nel Regolamento 1901/2006, il PIP ha questo compito: art 15.2: «Il piano d'indagine pediatrica (PIP) specifica il calendario e le misure proposte per accertare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale in tutte le sottopopolazioni pediatriche interessate. Esso descrive inoltre qualsiasi misura volta ad adattare la formulazione del medicinale in modo da rendere il suo impiego più accettabile, facile, sicuro o efficace per le diverse sottopopolazioni pediatriche. Inoltre, è stato creato un Comitato Pediatrico». Secondo l'art. 6.1: «I compiti del comitato pediatrico includono: a) la valutazione del contenuto di qualsiasi piano d'indagine pediatrica per un medicinale presentato conformemente al presente regolamento e l'espressione di un parere».

¹⁰ Agenzia europea per i medicinali, istituita dal Regolamento (CE) n. 726/2004.

che o d'altro tipo non necessarie e conformemente alla direttiva 2001/20/CE». Ci rendiamo conto che vi sono delle criticità: per ottenere l'autorizzazione sul mercato europeo di nuovi medicinali destinati alla popolazione pediatrica (mercato economico importantissimo), le compagnie farmaceutiche dovranno impegnarsi in ricerche cliniche e ottenere il parere (*assent*) dei minori (oltre al consenso della persona o delle persone che li rappresentano). I limiti tracciati dall'Agenzia Europea per i medicinali sorprendono un lettore non medico. In effetti, possiamo rimanere stupiti dalla doppia fascia d'età proposta che va dai 2 agli 11 anni e dai 12 ai 18 anni. In una prospettiva biologica comunemente accettata, possiamo pensare che in un bambino di 2 anni (che comincia a parlare), in un bambino di 7 anni (età della ragione) e in un bambino di 11 anni (inizio della pubertà) la capacità di discernere e di formulare un'opinione abbia una natura completamente diversa. Anche la fascia d'età fra i 12 e i 18 anni lascia dubbiosi. Nella realtà queste grandi linee sono tracciate per lasciare spazio a un approccio più sottile che aiuti ad "ascoltare" un bambino coinvolto in una sperimentazione clinica.

4. *Etica della giustizia nella ricerca con i minori ed etica della sollecitudine nella qualità dei medicinali per i minori*

Nello spirito di questi testi europei ritroviamo un'etica della responsabilità. Come abbiamo precedentemente sottolineato, possiamo considerare questa figura paterna attribuita al medico come l'equivalente del *bonus pater familias* del diritto civile romano. Tale responsabilità non è solo etica, ma anche giuridica. In caso di danno provocato a un minore durante una sperimentazione clinica, sarebbe illusorio pensare che la sola volontà del minore (e dei suoi rappresentanti legali) regolarmente registrata sia sufficiente a evitare ogni condanna. Il minore è un soggetto debole in sé e la legge da sempre protegge maggiormente i soggetti deboli. Va ricordato che il carattere più innovativo di una breve storia del diritto del secolo scorso illustra magistralmente questa protezione rafforzata in diritto dei soggetti vulnerabili: protezione del lavoratore (debole rispetto al padrone),

della donna (debole rispetto all'uomo e/o al marito), dei piccoli azionisti (deboli rispetto alle forze del mercato), ecc. La responsabilità del medico (nell'ipotesi di danno causato a un minore durante una sperimentazione clinica) può essere molto pesante. Lo è per il rischio che è al centro di ogni attività di ricerca medica e, a nostro parere, è probabile che il consenso e la buona pratica clinica non bastino ad allontanare il problema.

La storia recente della colpa nel diritto civile¹¹ insegna che essa tende ad allontanarsi sempre più dall'errore penale e, di conseguenza, s'identifica maggiormente con il danno (criterio materiale) e meno con l'errore del medico e il suo legame di causalità con il danno (criterio soggettivo). Quindi, in una prospettiva sociologica, si può ragionevolmente pensare che il costo delle polizze assicurative per queste sperimentazioni cliniche sarà alto. Tanto più che il rischio della sperimentazione clinica potrebbe aumentare se la giurisprudenza trasponesse nel settore sanitario gli effetti giuridici del principio di precauzione che, tra l'altro, pone il peso della prova sull'autore del danno. Ci domandiamo se, nel caso di una sperimentazione clinica con i minori, non cambi la portata dell'obbligo del medico e non sia collegata a un obbligo di risultato, cioè a non causare alcun danno ai minori. Certo, si può arrivare così a una presunzione di responsabilità del medico, in caso di danno causato a un minore durante una sperimentazione clinica. Tuttavia, questa presunzione non deve divenire incontestabile: ne conseguirebbe un blocco della ricerca medica con i minori. Possiamo quindi affermare che la protezione rafforzata del minore può condurre ad una responsabilità rafforzata del medico che ha fatto le sperimentazioni cliniche durante le quali si è verificato un danno a un minore. Ma questa etica della giustizia può essere temperata da un'etica della sollecitudine.

È vero che lo spirito e il messaggio del Regolamento 1901/2006 è attento ai minori, come testimonia il suo art. 1: «Il presente regolamento istituisce le norme che disciplinano lo sviluppo di medicinali per uso umano al fine di rispondere alle esigenze terapeutiche specifiche della popolazione pediatrica, senza sottoporre la popolazione

¹¹ Cfr. il nostro libro, *La persona biogiuridica*, cit.

pediatrica a sperimentazioni cliniche o d'altro tipo non necessarie e conformemente alla direttiva 2001/20/CE». Tuttavia, in caso di necessità, è evidente che, per raggiungere l'obiettivo fissato dal Regolamento, si faranno sperimentazioni cliniche *con* i minori, per migliorare la qualità dei medicinali *per* i minori. Questa attenzione alla qualità delle cure per i minori può procedere parallelamente alla responsabilità rafforzata dei medici che fanno sperimentazioni cliniche con i minori. La figura paterna della responsabilità può combinarsi con la dimensione femminile della sollecitudine. Secondo alcuni autori¹² che trattano dell'etica della sollecitudine (*ethics of care*), le esperienze dette femminili, come le cure prodigate ad altri e le esperienze legate al fatto di essere madre, promuovono dei valori diversi da quelli che dominano nell'etica della giustizia. Senza volere seguire le opinioni di femministe come N. Noddings¹³ o C. Gilligan¹⁴, per le quali questa sollecitudine si oppone alla morale maschile, e senza pretendere di legare strettamente il sesso a una disposizione morale precostituita, si può tuttavia di questa etica della sollecitudine prendere in considerazione l'appello ad una percezione morale empatica imperniata su situazioni particolari. Per associare la dolcezza di questa etica della sollecitudine al rigore dell'etica della giustizia nel nostro caso, si può fare tesoro di questa menzione presente nella Direttiva del 2001: «Nel caso di altre persone incapaci di dare il proprio consenso, [...] l'inclusione nelle sperimentazioni cliniche deve avvenire in base a criteri ancora più restrittivi [...] è necessario il consenso scritto del rappresentante legale del paziente, dato in cooperazione col medico curante» (Considerando 4). Questo richiamo alla cooperazione del medico curante mi sembra il modo migliore di conciliare l'etica della giustizia con l'etica della sollecitudine: con la sua conoscenza *intuitus personae* del minore e la sua conoscenza medica, può anticipare gli errori di valutazione del rischio medico in corso

¹² Cfr. *Bioetica femminista e femminile della cura*, in *Bioetica. Nozioni fondamentali*, a cura di F. D'Agostino e L. Palazzani, La Scuola, Brescia 2007, pp. 40-44.

¹³ N. NODDINGS, *Caring: A Feminine Approach to Ethics and Moral Education*, University of California Press, Berkeley 1984.

¹⁴ C. GILLIGAN, *In a Different Voice. Psychological Theory and Women's development*, Harvard University Press, Cambridge 1982.

(giustizia) e le disposizioni psicologiche del minore e dei suoi genitori (sollecitudine).

Si può auspicare che i membri del Comitato Pediatrico dell'Agenzia Europea per i medicinali siano i garanti della sua partecipazione attiva nel corso della sperimentazione clinica con i minori, permettendo così di limitarne i diversi rischi e garantire le sperimentazioni cliniche necessarie alla creazione di medicine per i minori.