

Procedure di consenso informato nella ricerca epidemiologica

Francesco ROSMINI (a) e Gabriella SCUDERI (b)

(a) *Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica; (b) Laboratorio di Immunologia,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - Sono descritti brevemente la storia del consenso informato (CI) e le esigenze etiche, giuridiche, mediche e scientifiche che lo hanno determinato e condizionato, sono quindi analizzate le proposte della sua applicazione alla ricerca epidemiologica. Lo scopo è sottolineare come i principi del CI debbano realizzarsi attraverso procedure rispondenti alle diverse esigenze etiche e scientifiche della ricerca epidemiologica. Esistono almeno due modi per svuotare di contenuto il CI: riferirsi a dei principi etici senza discernimento, o seguire, senza giudizio critico, delle linee guida. Tentativi di migliorare le procedure di CI per adattarle a circostanze particolari o alle novità scientifiche dovrebbero essere valutati con attenzione e senza preconcetti.

Parole chiave: consenso informato, studi epidemiologici, normative, linee guida.

Summary (*Informed consent procedures in epidemiological research*). - After a brief introduction on the beginning and subsequent developments of informed consent (IC), this paper analyses its ethical, legal, medical and scientific implications and its specific applications to epidemiological research. The aim is to highlight how IC principles should be fulfilled through different procedures responding to the ethical and scientific requirements of epidemiological research. At least two improper applications, in fact, can deprive IC of its meaning: referring to ethical principles without discernment, or following IC guidelines without critical evaluation. Attempts to improve IC procedures adapting them to specific needs and scientific developments should be evaluated carefully and without preconceptions.

Key words: informed consent, epidemiological study, legislation, guidelines.

Introduzione

Il “consenso dato da un individuo competente (cosciente e capace) che ha ricevuto la necessaria informazione, che l'ha adeguatamente compresa e dopo averla valutata, senza essere soggetto a coercizione, indebita influenza o persuasione, o intimidazione, arriva alla decisione” è una buona definizione [1] di ciò che si intende per consenso informato (CI).

Il CI è ora diventato un requisito comune e non marginale della ricerca scientifica su soggetti umani in quanto risultato di un cammino di decenni. Anche se già previsto in alcune normative risalenti agli ultimi anni dell'Ottocento [2, 3], il suo inizio si fa risalire al Codice di Norimberga [4, p. 1], dieci norme contenute nella sentenza del tribunale istituito dopo la Seconda Guerra Mondiale per rendere giustizia alle vittime delle ricerche naziste. Il Codice di Norimberga stabiliva l'assoluta volontarietà della partecipazione dei soggetti ad un esperimento, l'impatto di questa norma era però

limitato dal sottinteso che riguardasse più la ricerca nazista, ritenuta a torto il frutto isolato di squilibri [5], piuttosto che la buona scienza.

Ogni fraintendimento divenne impossibile nel 1964, quando la World Medical Association (WMA) stabilì con la Dichiarazione di Helsinki [4, p. 5] che in caso di conflitto, il bene del singolo doveva prevalere sul bene arrecato alla comunità dal progresso scientifico. Dopo di allora argomenti fondati sul sacrificio personale non poterono più essere giustificati.

Oggi, perfino scienziati che verificassero su se stessi un'ipotesi sperimentale sarebbero giudicati dai loro colleghi più con sospetto che con ammirazione [6] e studi basati su involontari “eroi”, ossia soggetti reclutati senza CI, ritenuti ancora leciti qualche decennio fa, sarebbero considerati di natura criminale [7]. Non solo avrebbero la condanna dei magistrati, ma anche della maggior parte dell'opinione pubblica partecipe dei grandi movimenti culturali e politici degli

anni '70 che portarono all'innalzamento degli standard etici e alla costituzione di una nuova disciplina denominata: "Bioetica" [8].

Il principio stabilito dai medici della WMA comportava una sfida per la comunità scientifica. Essa doveva giustificare la moralità di ricerche con rischio di effetti negativi sui soggetti in studio. A tale questione si cominciò a dare risposta nel 1979, col Belmont Report [4, p. 15], un documento dell'autorità federale statunitense, divenuto fondamento dell'analisi etica della ricerca biomedica. In esso sono definiti tre principi: il primo, di rispetto della persona, promuove l'autonomia di scelta dei soggetti in studio e la protezione da parte di terzi di quelli giudicati vulnerabili; il secondo, di beneficenza, implica l'obbligo di un bilancio positivo nel rapporto tra benefici potenziali e rischi della ricerca; il terzo, di giustizia, richiede equità nel reclutamento di individui appartenenti ai diversi gruppi della popolazione.

Sebbene non fosse prevista una gerarchia, di fatto il primo principio di rispetto della persona è prevalso, almeno nel mondo occidentale, USA in particolare, perché connesso al diritto legale dell'autodeterminazione. Come conseguenza l'ottenimento del CI dal soggetto in studio ha acquisito grande importanza in quanto permette di soddisfare entrambi [9, p. 1235].

Varie interpretazioni sono state date del principio di rispetto della persona. La più limitata prevede che l'esercizio dell'autonomia da parte del soggetto di ricerca sia necessaria solo in caso di rischi personali [10]; la più letterale prevede che l'autonomia sia esercitata collegando gli aspetti personali a quelli della ricerca; la più estesa, preferita dai bioeticisti, associa l'autonomia alla dignità umana, in questo senso la partecipazione allo studio dovrebbe essere decisa dal soggetto, secondo Ramsey un *co-adventurer*, nella piena consapevolezza di tutti gli aspetti rilevanti, anche in assenza di ricadute personali [11, p. 1243]. Sulla base di quest'ultima interpretazione, l'ottenimento del CI sta diventando una procedura legata non solo alla ricerca biomedica, ma anche a ricerche epidemiologiche meno rischiose, e a ricerche dove non viene implicata la persona, ma lo studio di campioni biologici o di dati personali.

Differente consenso informato nella pratica clinica e nella ricerca biomedica

Nel 1957, negli USA, venne coniata in ambito giuridico l'espressione "consenso informato", stabilendo di anteporre al tradizionale permesso dato dal paziente al trattamento medico, un'adeguata procedura informativa in rispetto del diritto legale di autodeterminazione (*self-determination*) [9, p. 1234].

Inizialmente il CI ebbe una funzione di copertura legale per pratiche cliniche invasive. La sua diffusione fu però contrastata da buona parte della classe medica. Il volontario ricorso al medico era considerato una tacita prova che il paziente consentiva al trattamento e sembrava un atto di codardia delegare la responsabilità della scelta terapeutica [12].

Come già detto, intorno agli anni '70, per le necessità della ricerca biomedica, il CI fu collegato al principio del rispetto della persona e acquisì oltre a quella legale, una valenza morale.

Da allora secondo i bioeticisti Beauchamp e Faden: "Le storie del CI nella ricerca e nella medicina clinica si sono prevalentemente sviluppate come pezzi separati in un più ampio mosaico dell'etica biomedica e questi pezzi non sono mai stati ben integrati anche quando si sviluppavano fianco a fianco" [9, p. 1235]. Ad esempio la riflessione ampiamente citata di Pellegrino e Thomasma secondo cui: "Rispettare i desideri dei pazienti è sostanzialmente il modo di agire nel loro migliore interesse" [13] può portare nella pratica clinica a riconoscere come legittimo il desiderio del paziente di non conoscere la propria condizione di salute, un atto difensivo che limita la portata del CI [14]; ma tale desiderio potrebbe non essere accettato nella ricerca, dove lo scienziato ha il dovere di limitare il rischio che il soggetto di ricerca diventi soltanto un mezzo di un fine scientifico [11, p. 1243].

E' stato notato inoltre, che rispetto ai requisiti del CI nella pratica clinica, quelli nella ricerca biomedica sono più rigorosi e maggiormente specificati [15, p. 696] e che pazienti in grado di scegliere un trattamento terapeutico potrebbero essere incapaci di dare un pieno CI per la ricerca, avendo difficoltà a comprendere aspetti significativi del protocollo [16].

L'opinione che il CI nella pratica clinica e il CI nella ricerca debbano essere distinti è comparsa anche in una lettera su *British Medical Journal* dove si propone di rinominare il primo: "scelta informata" (*informed choice*) [17]. E' però il caso di notare che un unico CI articolato a coprire le esigenze etiche della pratica clinica e della ricerca scientifica ha il vantaggio di facilitare il confronto tra i due settori [18] col possibile effetto di promuovere l'innalzamento degli standard etici del più arretrato, ossia quello clinico [19].

Struttura del consenso informato per la ricerca biomedica

Il "consenso" è strettamente legato a un processo decisionale attivo e condiviso tra soggetto e scienziato [9, p. 1237]. Questa "negoziazione" è tanto caratterizzante che in caso di limitazioni si preferisce parlare di "assenso/dissenso", quando la scelta del soggetto non è legalmente sufficiente, ad esempio nel caso di bambini

[16], e di “autorizzazione” o “permesso” [11, p. 1247] quando l’accordo è raggiunto non dal soggetto di ricerca, ma da altra persona legalmente responsabile.

L’articolazione degli aspetti del CI è stata descritta secondo vari schemi [15, p. 691; 20, p. 1239], per gli scopi di questo articolo ne viene proposta una versione semplificata.

Il CI indica dunque l’insieme di un processo di azioni che comprende i seguenti elementi: 1) informazione (*disclosure*), 2) comprensione, 3) volontarietà, 4) capacità (*competence*), 5) autorizzazione. Su tali elementi possono essere stabiliti i necessari requisiti del CI [20, p. 1240].

Informazione (disclosure)

I soggetti devono essere informati dei propositi, metodi, rischi, benefici della ricerca scientifica. In ambito clinico, dei benefici dello studio e trattamenti alternativi rispetto al proprio stato di salute. Esistono linee guida che hanno valore legale, ma che non sono esaustive dei possibili standard di quello che dovrebbe essere l’adeguato livello dell’informazione [11, p. 1247]. Negli USA, il contenuto e l’ammontare dell’informazione che deve essere fornita è riferito alla capacità di comprensione di una “persona ragionevole”, ma è stato anche proposto un approccio più individualistico; in paesi simili agli USA, come Canada o Gran Bretagna, prevale lo standard della pratica professionale [15, p. 689].

Né il tipo, né l’entità del rischio da divulgare sono state chiaramente determinate dalle leggi [11, p. 1247]. E’ stato proposto, senza però specificare se ai fini della pratica clinica o della ricerca, di comunicare effetti collaterali gravi quando la loro frequenza è pari o oltre l’1% (alcuni pensano a soglie più basse) e quelli meno gravi a partire dal 5% [15, p. 691]. Peraltro Levine sostiene che rischi di danni fisici o psicologici apprezzabili siano rari, mentre in genere sono frequenti disagi e inconvenienti dovuti alla partecipazione [11, p. 1244].

La partecipazione ad uno studio non limita i diritti personali. Sono dovute al soggetto esplicite assicurazioni riguardo al rispetto della privacy, al mantenimento della riservatezza dei dati personali, al diritto a essere curato, ad essere risarcito e ad essere mantenuto informato; gli deve inoltre essere chiarito che la stessa libertà che lo ha portato ad entrare nello studio può essere esercitata in qualsiasi momento per lasciarlo.

Oltre alle credenziali sulla eticità e validità scientifica del progetto scientifico, alcuni autori aggiungono che dovrebbero essere rivelate appartenenze e opinioni dei ricercatori e dei finanziatori, se ciò non confligge con il diritto di questi ultimi alla privacy e a non essere discriminati [21-23].

L’attribuzione alla fase informativa del CI di un termine fatidico come *disclosure*, in italiano “rivelazione”, forse è un indizio di quanto diffusa e persistente sia l’idea che il passaggio di informazione dal medico/scienziato al paziente/soggetto in studio sia l’essenza del CI, a torto secondo gli esperti di bioetica, “come se il silenzio del paziente successivo alla rivelazione possa costituire un CI” [20, p. 1238].

Comprensione

Un frequente e serio fraintendimento, definito nella letteratura inglese *therapeutic misconception*, nasce quando il soggetto in studio confonde il trattamento legato allo studio con la pratica clinica [24]. Idealmente la comprensione dovrebbe essere favorita da un processo informativo continuo [25]. La comprensione degli aspetti biomedici dipende dalla capacità di comunicazione del ricercatore [26] e da quanto la cultura del soggetto si colleghi a quella scientifica [15, p. 695]; può comunque essere facilitata esprimendo l’informazione in termini funzionali piuttosto che scientifici [15, p. 691].

Volontarietà

La volontarietà può essere minata dal ricercatore o da alcuni aspetti del disegno dello studio. Faden e Beauchamp (citati in [27]) hanno identificato tre forme di influenza: coercizione, manipolazione e persuasione. Mentre la “coercizione” (pressione attraverso minacce) e la “manipolazione” (persuasione con inganno) sono inaccettabili, le strategie di “persuasione”, nel migliore interesse del soggetto, sono ritenute lecite [15, p. 691].

Un’indagine su articoli pubblicati nel biennio ‘97-’98 ha trovato che era proposto un incentivo in danaro per 83 dei 146 gruppi di soggetti di 109 studi [27]. Secondo Levine [11, p. 1245] se la ricerca comporta rischi di poco superiori a quelli “minimi”, il soggetto può essere considerato alla stregua di un impiegato e può essere remunerato con danaro o altro incentivo secondo le regole di mercato; per Wartofsky (citato in [11]) però, se l’oggetto dello studio è il corpo umano, ciò equivarrebbe a una forma di prostituzione.

A volte una particolare condizione può rendere i soggetti “vulnerabili”, ossia tendenzialmente acquiescenti alle proposte del reclutatore [27]. Membri subordinati di gruppi gerarchici possono essere ritenuti vulnerabili sulla base della sola presunzione di manipolabilità, comunque il loro coinvolgimento potrebbe essere giustificato da altre ragioni, ad esempio gli studenti medici sarebbero preferibili nel caso di studi biomedici complessi per la loro maggiore capacità di comprenderne gli aspetti [11, p. 1245].

Considerando il desiderio dei ricercatori di reclutare il maggior numero di soggetti, è stato proposto di assegnare tale compito ad una terza parte disinteressata [15, p. 697].

Capacità (competence)

Il termine *competence* viene usato nella letteratura inglese ad indicare la capacità legale di decidere [11, p. 1245]; in Italia tale capacità è assegnata a un soggetto "cosciente e capace" [18]. Con un linguaggio più vicino alla psicologia si parla di *capacity* intesa come capacità mentale, ossia l'insieme delle abilità cognitive, sensitive, affettive [27] che portano alla comprensione delle informazioni, alla previsione delle conseguenze, e a decisioni razionali [11, p. 1245]. Il riferimento però ad una razionalità standard è secondo alcuni commentatori tutt'altro che soddisfacente [10]. Ad esempio sono state descritte almeno sette situazioni ad ampia variabilità di giudizio da parte dei pazienti [12].

La capacità mentale a differenza della *competence* si esprime quantitativamente, può essere riconosciuta anche a una persona che non ha quella legale, ad esempio un ragazzo. Gli adulti sono generalmente considerati competenti. Comunque, la capacità di dare il consenso è un'abilità che può cambiare col tempo [28].

Secondo alcuni autori, quando esiste il rischio di reclutare individui legalmente competenti con ridotte capacità mentali, sarebbe opportuno che lo studio prevedesse delle procedure di valutazione [16, 28], tenendo conto che il livello di soglia della capacità mentale dovrebbe essere alzato all'aumentare della complessità dello studio e abbassato quando prevalgono, sui rischi, i potenziali benefici [29].

Autorizzazione

L'autorizzazione è l'espressione del consenso del soggetto alla partecipazione allo studio e/o al trattamento dei suoi dati per quello [15, p. 691] e altri studi non ancora pianificati [30].

E' l'aspetto maggiormente curato dalle normative. I bioeticisti però ricordano che corrisponde in modo imperfetto al soddisfacimento del principio di rispetto della persona, in quanto tende a sottolineare la sola autonomia, rendendo trascurabili le questioni legate alla protezione del soggetto in studio.

Solitamente l'autorizzazione viene data sottoscrivendo un modulo. E' bene comunque ricordare che tale documentazione stabilisce solo una presunzione di CI [15, p. 691], ed è una fase non indispensabile. I regolamenti federali degli USA permettono di evitare l'autorizzazione scritta quando l'unico pericolo per la privacy potrebbe dipendere dal modulo di CI [31].

Questo ultimo esempio indica come il processo del CI non abbia valore in sé, ma dipenda dall'interpretazione del principio etico di base di rispetto della persona nella misura in cui il principio richiede

protezione dai danni e rispetto per l'autonomia [11, p. 1244]. Oltre a quelle stabilite dalle normative sono state perciò proposte una serie di procedure che si adattano a diverse situazioni (Tab. 1) che si possono classificare sulla base della tipologia in studio (Tab. 1, Sezione A), delle informazioni contenute nella *disclosure* (Sezione B), della tempistica del processo (Sezione C), o delle modalità di richiesta (Sezione D).

Consenso informato nella sperimentazione clinica

L'effettuazione di un trattamento o intervento sui soggetti umani allo scopo di studiarne gli effetti caratterizza le sperimentazioni cliniche. Questi studi hanno un ruolo prioritario nel progresso della medicina e delle conoscenze scientifiche, ma presentano per i partecipanti i rischi più elevati. Su di essi perciò si focalizza l'attenzione delle linee guida (Tab. 2) e normative internazionali e straniere (Tab. 3) ed anche italiane (Tab. 4) (vedi Annesso 1). Particolare importanza hanno i seguenti documenti internazionali che sono stati revisionati recentemente:

1) la linea guida CIOMS/WHO (vedi Tab. 2 e Annesso 1: ref. [9]) elaborata per essere di uso agli Stati nel definire le politiche nazionali sull'etica della ricerca biomedica che coinvolge i soggetti umani, applicando gli standard etici alle condizioni locali e stabilendo o migliorando meccanismi di revisione etica (cfr. Guidelines 4-6 e 9). La traduzione italiana di queste linee guida è pubblicata in questo stesso fascicolo degli *Annali* a p. 283;

2) la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio (vedi Tab. 3 e Annesso 1: ref. [22]) emanata allo scopo di applicare le linee guida di "Buona Pratica Clinica" allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche; essa pone particolare attenzione alla tutela dei soggetti che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso (minori o adulti affetti da malattie mentali).

Per quanto invece riguarda le normative italiane, queste sono state discusse più estesamente in un precedente articolo [42].

Nell'ambito della sperimentazione clinica, la sperimentazione epidemiologica (sperimentazione controllata randomizzata), introdotta da Bradford Hill nel 1946, consente il reclutamento di gruppi confrontabili, ossia che presentano mediamente le stesse caratteristiche. Nella forma più semplice, i gruppi sono due, uno riceve il trattamento sperimentale e l'altro, di controllo, il trattamento corrente o un placebo. In precedenza la sperimentazione mancava del gruppo di controllo, il trattamento era in genere confrontato alla *vis mediatrix naturae*, un concetto che il medico curante ricavava dall'insieme delle sue conoscenze ed esperienze [43]. Oggi questo ultimo schema, definito una sperimentazione non controllata, è ancora ritenuto utile dai clinici, anche se i risultati non sono scientificamente conclusivi.

Tabella 1. - Elenco delle principali procedure di consenso informato**Sezione A. Procedure sulla base della tipologia dello studio**

Explicit consent: quando lo scopo è ottenere l'autorizzazione all'utilizzo di dati altrimenti ritenuti riservati [36].

Randomized consent: procedura riguardante le sperimentazioni cliniche. Allo scopo di limitare i problemi di scarso reclutamento legati alle complessità procedurali del CI, Zelen [32] ha proposto di stabilire prima il tipo di trattamento e solo dopo, per quelli allocati al gruppo sperimentale, ottenere il CI, lasciando all'insaputa dello studio il gruppo del trattamento standard. Secondo alcuni autori questa procedura o non è necessaria o non è etica [12, 3], per altri è desiderabile nel caso di studi su interventi psico-sociali o riguardanti effetti condizionati dalla soggettività del partecipante [33, 34].

Double randomized consent: procedura che tenta di risolvere alcuni problemi morali posti dal precedente randomized consent. Ad un primo CI "parziale" di partecipazione allo studio ottenuto da tutti i partecipanti, si fa seguire un secondo consenso solo per il gruppo allocato al trattamento sperimentale [12, 34].

Sezione B. Procedure sulla base della quantità di informazione fornite al soggetto

Blanket consent: consenso generico di un paziente a partecipare a sua insaputa a studi svolti nella struttura ove è curato fidando del giudizio del suo medico e di quello del Comitato etico [35].

General informed consent: in antitesi a *specific informed consent*. Quando la ricerca non comporta uno specifico rischio alcuni autori la riterranno autorizzata dal *general informed consent* dato implicitamente dal paziente per la cura [10].

Implied consent (consenso implicito): procedure ospedaliere di routine o poco invasive (es.: prelievo di sangue) sono coperte da un CI noto come *implied consent* nel senso che sono implicite in un soggetto volontariamente ricoverato [15, p. 694] o che stabilisce un rapporto fiduciario coi suoi medici.

Sufficiently informed consent: definizione in antitesi a *fully informed consent* (pieno CI), usata da Warnock per sostenere che la procedura del CI va graduata in modo che sia soddisfatto il principio di *non-exploitation* (non-sfruttamento) piuttosto che il più restrittivo principio di autonomia [37].

Valid consent: procedura intesa a fornire non tutta l'informazione, ma quella che occorre al paziente/soggetto per decidere responsabilmente [11, p. 1244].

Sezione C. Procedure sulla base della tempistica del processo

Consenso anticipato [18]: sinonimo di *advance directive* si tratta di un'indicazione scritta da un soggetto in previsione di una sua incapacità su preferenze riguardo possibili trattamenti.

Deferred consent (consenso differito): CI di un soggetto, o permesso di un parente richiesto dopo che il soggetto è stato reclutato per lo studio. Tale ritardo sarebbe giustificato dall'urgenza di un intervento medico in una situazione di grave emergenza [11, p. 1248].

Presumed consent: in situazioni di emergenza (*emergency exception*) soggetti adulti non "coscienti e capaci" (incompetent) ricevono il trattamento medico più idoneo sulla base di un "consenso presunto" che vige fino al recupero delle loro facoltà decisionali. Il riferimento al consenso presunto è necessario in quanto una persona competente non perde i suoi diritti se subentra uno stato d'incapacità [15, p. 694].

Surrogate consent: è l'autorizzazione alla partecipazione ad una ricerca data da un procuratore designato in anticipo (*research advance directive*) da un soggetto in previsione di sua incapacità futura [38]. Per altri autori è un sinonimo di *proxi consent* [27].

Sezione D. Procedure sulla base delle modalità di richiesta

Constructed consent (consenso ricostruito): per studi che presentano rischi minimi, dove non è possibile un consenso esplicito. Si tratta di verificare che il 95% dei soggetti di un campione rappresentativo della popolazione da studiare riterrebbe accettabile far parte dello studio senza esserne informati [39].

Community consent: è fornito dalla legittima autorità politica della comunità; può essere preceduto da consultazioni coi componenti della comunità o con gruppi rappresentativi (*community consultation*) e comunque seguito dal consenso informato individuale dei componenti arruolati nello studio [40].

Consenso verbale testimoniato: è previsto in alternativa al consenso scritto [18].

Proxi consent: permesso/autorizzazione di genitori, tutori, o altri parenti prossimi alla partecipazione di un soggetto non competente ad una ricerca [11, p. 1247]. La decisione deve scaturire da un *substitute judgement* (quello che suppongono che il soggetto avrebbe fatto) o altrimenti dal *patient's best interest* (ciò che ritengono sia il miglior interesse del paziente) [16].

Technical consent: ottenuto "tecnicamente senza alcuna reale aderenza al suo spirito" [41]

Rispetto al CI i due tipi di sperimentazione presentano, secondo alcuni autori, differenze irragionevoli, riassunte in modo incisivo con l'affermazione di Smithells: "Ho bisogno di un permesso per dare un nuovo farmaco a metà dei miei pazienti, ma non per darlo a tutti". Per tale motivo gli stessi autori hanno proposto che qualsiasi sperimentazione, quando non ci

siano specifici rischi connessi alla novità sperimentale e rilevanti ragioni per l'esercizio dell'autodeterminazione da parte dei pazienti, dovrebbe essere legittimata da un *general informed consent* (Tab. 1, Sezione B), una procedura derivata dalla pratica clinica, meno onerosa rispetto al CI richiesto dalle normative scientifiche [10].

Tabella 2. - Linee guida internazionali, elencate cronologicamente, prodotte allo scopo di definire i principi e di introdurre e regolamentare l'ottenimento del consenso informato negli studi sui soggetti umani

Linee guida	Ente	Anno	Referenza Annesso 1
Clinical Trials of Drugs	Nordic Council of Medicines	1983	[1]
45 CFR 46, Common Rule	USA, Office for Protection from Research Risk (OPRR)	1983	[2]
International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects	Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)	1993	[3]
Guidelines for Good Clinical Practice for trials on Pharmaceutical Products	WHO	1995	[4]
Good Clinical Practice: Consolidated Guidance	International Conference on Harmonisation (ICH) (adottate in: Europa, USA, Canada, Giappone)	1995	[5]
Guidelines and Recommendations for European Ethics Committee	European Forum for Good Clinical Practice	1997	[6]
Code of Ethical Conduct for Research involving Humans	Tri-Council Working Group	1998	[7]
Medical Research Council Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials	Medical Research Council (UK)	1998	[8]
International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (*)	Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS)	2002	[9]

(*) La traduzione in lingua italiana è pubblicata in questo stesso fascicolo degli *Annali*, p. 283.

La sperimentazione epidemiologica prevede una genuina *equipoise*, ossia pieno equilibrio nelle attese degli effetti dei trattamenti a confronto [44]. Ciò implica una reale incertezza del medico e quindi la necessità dell'allocazione *random*, ossia casuale, dei trattamenti. La rivelazione (*disclosure*) richiesta dal CI di questa incertezza, resa crudamente evidente dalla menzione della randomizzazione e dall'utilizzo di concetti probabilistici, comporterebbe secondo alcuni autori la perdita di autorevolezza per il medico e di conseguenza un aumento del livello di ansia del paziente col risultato di un più basso livello di partecipazione non solo di pazienti, ma anche dei medici sperimentatori [45]. Sono state per tali motivi proposte procedure di CI con *disclosure* limitata come il *randomized consent* (Tab. 1, Sezione A) o che prevedono un rapporto di tipo fiduciario tra pazienti e istituzione medica come nel *blanket consent* (Tab. 1, Sezione B).

Consenso informato negli studi epidemiologici non sperimentali basati su dati primari

Ai partecipanti di questi studi è richiesto di fornire dati sulla propria persona. Quando i dati derivano direttamente dal soggetto, ossia sono primari, egli è

sottoposto ad una serie di prove e misurazioni ottenute mediante intervista o esami psico-fisici routinari, ad esempio: chimico-clinici, radiologici, psico-attitudinali.

Il rischio di danni fisici e psichici è solitamente minimo, ma non trascurabile; più frequenti sono i disagi legati alla natura degli accertamenti o alla stessa organizzazione della raccolta dati, dovuti a condizionamenti di tempo e luogo. Aspetti positivi per il potenziale soggetto di ricerca riguardano la possibilità di avere diagnosticate in tempo malattie curabili, l'eventuale compiacimento di essere oggetto di attenzione scientifica e la soddisfazione per l'esercizio di un gesto finalizzato al bene generale [29].

Secondo i bioeticisti, la volontà espressa dal soggetto sottoponendosi liberamente a test ed interviste non implica il suo CI. Il rispetto della persona impone che il soggetto di ricerca sia messo nella più ampia condizione di decidere, scegliere, pianificare autonomamente; non ottemperare a questa obbligazione significherebbe infliggergli un danno moralmente inaccettabile come quello fisico o psichico [46]. A prescindere quindi dalla limitatezza dei rischi, il soggetto partecipante deve essere adeguatamente informato su scopi, metodi e possibili benefici dello studio con il fine, se crede, di verificarne la corrispondenza ai propri obiettivi e principi [39, 47].

Tabella 3. - Provvedimenti normativi esteri ed internazionali, elencati cronologicamente, emanati allo scopo di introdurre e regolamentare l'ottenimento del consenso informato negli studi sui soggetti umani

Provvedimenti normativi	Stato emanante	Ente	Anno	Referenza Annesso 1
45 CFR 46, Common Rule (1a emanazione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	1974	[10]
Direttiva 75/318/CEE	CEE	Council of Europe	1975	[18]
45 CFR 46, Common Rule (revisione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	1981	[11]
21 CFR 50 (1a emanazione)	USA	Food and Drug Administration (FDA)	1981	[12]
45 CFR 46, Common Rule (revisione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	1989	[13]
Good Clinical Practice (1a emanazione)	CEE	Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP)	1989	[19]
Canadian GCP	Canada	Health and Welfare Canada	1989	[23]
Japanese GCP	Japan		1990	[24]
45 CFR 46, Common Rule (revisione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS) and other US federal agencies	1991	[14]
Good Clinical Practice Consolidated Guidelines (revisione)	CEE	EMEA/CPMP	1995	[20]
Convention for Human Rights and Biomedicine	CEE	Council of Europe	1996	[21]
Good Clinical Practice Consolidated Guidelines (1a emanazione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	1997	[15]
National Statement on Ethical Conduct in Research Involving Humans	Australia	National Health and Medical Research Council	1999	[25]
Direttiva 2001/20/CE	UE	Parliament of Europe and Council of Europe	2001	[22]
21 CFR 50 (FDA)	USA	Food and Drug Administration	2001	[16]
45 CFR 46, Common Rule (revisione)	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	2002	[17]

Una speciale attenzione meritano gli studi sulla storia naturale di una malattia e in generale quelli che prevedono il non trattamento di soggetti malati. Questi ultimi studi, occasione in passato di gravi violazioni etiche [7], sono ritenuti accettabili se manca una terapia provata [4, p. 5]. In questo caso, l'orientamento è che non si possa rinunciare al CI, come invece è stato proposto con il *randomized consent* (Tab. 1, Sezione A) per i gruppi di controllo di sperimentazioni che si trovano in situazioni analoghe. Studi dove la terapia provata esiste, ma non è fornita in quanto non è alla portata economica della popolazione in studio, sono stati ritenuti di dubbia legittimità perché il CI sarebbe

ottenuto da soggetti vulnerabili a causa della loro povertà [48]. Quando invece le conseguenze dell'interruzione o di un ritardo nella somministrazione della terapia sono solo temporanee e di lieve entità, alcuni autori, interpretando alla lettera la Dichiarazione di Helsinki, ammettono solo una forma di CI anticipato, ossia ottenuto prima della manifestazione della malattia [44].

Un'altra questione, essenziale per molti studi epidemiologici, riguarda l'accesso a cartelle cliniche o altre fonti di dati medici per selezionare soggetti da reclutare. Il bioeticista inglese Doyal [46] esclude la possibilità di rintracciare potenziali soggetti di ricerca

Tabella 4. - Provvedimenti normativi emanati in Italia allo scopo di recepire i principi della normativa internazionale e di introdurre e regolamentare l'ottenimento del consenso informato nelle sperimentazioni cliniche sui soggetti umani

Provvedimenti normativi	Contenuto	Referenza Annesso 1
DM 27 aprile 1992	Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione alla immissione in commercio di medicinali. Vengono recepite le norme di GCP descritte nella parte 4° dell'Allegato della direttiva 91/507/CEE. Nei trials clinici deve essere richiesto il consenso informato ai partecipanti.	[26]
DM 15 luglio 1997	Vengono annullate le prime norme di GCP e recepite le nuove norme di GCP del CPMP/ICH per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Viene riaffermata la necessità del consenso informato, vengono istituiti i Comitati Etici e ne viene definita l'attività.	[27]
DM 18 marzo 1998	Norme ad integrazione delle GCP. Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici. Vengono precisati i requisiti del consenso informato.	[28]

a partire da dati riservati, in quanto ciò costituirebbe una violazione della privacy. Il problema si risolverebbe secondo Vukadinovich e Coughlin ottenendo dal paziente al momento del ricovero un CI limitato, ma non un *blanket consent*, che permetta l'eventuale consultazione delle loro cartelle da parte di ricercatori autorizzati e consenta di rintracciarli se informazioni di natura delicata (dati sensibili) o non contenute nella cartella clinica fossero necessarie per lo studio [49]. Di fatto nuove leggi che accolgono questo punto di vista sono state emanate almeno in due Stati degli USA [49, 50]. Una posizione meno onerosa è espressa da linee guida canadesi che ammettono che i ricercatori possano avviare al CI dei titolari dei dati sanitari, richiedendo il permesso ad un comitato etico qualora esistano specificate condizioni [51].

Consenso informato negli studi epidemiologici basati su dati secondari

Questi studi prevedono raccolte di dati personali estratti da archivi cartacei o elettronici, o derivati da campioni di banche biologiche. Sebbene non richiedano il coinvolgimento del titolare, debbono ottenere il suo *explicit consent* (Tab. 1, Sezione A) in rispetto del diritto di autodeterminazione [4, p. 5] [46, 47]. Tale consenso è unanimemente ritenuto non necessario se i dati sono resi sufficientemente anonimi. In molti studi comunque, conoscere l'identità del titolare è necessario per riunire archivi diversi o per il loro aggiornamento.

Anche se sono assenti rischi alla salute, permangono quelli legati ad un uso improprio di dati sensibili che potrebbero comportare per il titolare risvolti negativi a livello sociale, lavorativo, economico e familiare [39].

Provvedimenti normativi e linee guida sono stati emanati a livello internazionale e in vari stati allo scopo di definire i principi e di introdurre e regolamentare il diritto alla privacy e stabilire le condizioni in cui ottenere il consenso (Tab. 5) [52]; anche in Italia numerosi sono stati i provvedimenti normativi per recepire tali principi (Tab. 6) [53].

Negli ultimi decenni la possibilità che assicurazioni e datori di lavoro discriminassero gruppi di popolazione sulla base del loro grado di salute ha portato a un inasprimento delle modalità per l'accesso ai dati sanitari [50].

In Minnesota, nel 1997, è stata approvata una legge che impone alle istituzioni sanitarie di notificare per iscritto a tutti i pazienti assistiti se i loro dati sanitari saranno resi disponibili per ricerche; stabilisce inoltre di ottenere un'autorizzazione generale illimitata, ma revocabile, e di informare i titolari dei dati selezionati, se lo vogliono, su come avvicinare i ricercatori [50]. Queste norme però, nonostante l'impegno richiesto, ammettono il *blanket consent* (Tab. 1), un tipo di consenso ritenuto troppo generico da altre normative [51].

Sempre negli USA, in Louisiana, è stata approvata una legge che non consente di identificare, per fini scientifici, casi di una malattia senza il CI dei titolari [49]; un circolo vizioso che rende praticamente impossibile molte ricerche [54]. Gli epidemiologi sostengono che insistere sul CI per studi che spesso necessitano di ampie casistiche comporti un dispendio di risorse eccessivo, anche perché sarebbe eticamente ammissibile rinunciare al CI [46] ed è stata provata in varie occasioni la disponibilità della gente all'uso diretto dei propri dati per fini scientifici [50, 55].

Un approccio maggiormente comprensivo delle esigenze scientifiche può essere quello della normativa canadese [51]. In questo caso i ricercatori possono

accedere a informazioni personali d'archivio se hanno dimostrato al comitato etico che la loro ricerca è valida e la riservatezza assicurata. In base poi alla delicatezza dell'argomento in studio e alla fattibilità, il comitato etico può richiedere che sia ottenuto il CI dei titolari, o sia attuata un'azione informativa, o consultato un loro gruppo rappresentativo (*constructed consent*, Tab. 1, Sezione D). Inoltre, la normativa stabilisce che l'approvazione per l'utilizzo secondario dei dati non sia necessaria per informazioni di pubblico dominio, o anonime, o quando la ricerca è stabilita per legge. Tutte queste precauzioni non eliminano comunque la possibilità, almeno per gli archivi tradizionali, che la cartella clinica selezionata dai ricercatori contenga, oltre ai dati necessari per lo studio, altri inerenti a fatti di natura più delicata (tossicodipendenza, malattia mentale, ecc.) a causa dei quali il titolare presumibilmente rifiuterebbe l'accesso [50].

Altro approccio è quello di un'altra normativa l'European Data Protection Act approvata nel Regno Unito. Essa esenta dal CI per lo scambio di dati, se la ricerca non prevede interventi sui titolari e non li coinvolge emotivamente, e se gli scopi della ricerca sono compatibili coi fini per i quali i dati furono originalmente raccolti [55].

In questo caso si ritiene accettabile infrangere la riservatezza qualora non produca un'invasione della privacy del titolare e non sia tradito il rapporto di fiducia tra il titolare dei dati e chi li conserva. Particolarmente sensibile a quest'ultimo aspetto, sempre nel Regno Unito, il General Medical Council ha prescritto ai medici, fatte salve le richieste di legge, di non fornire dati (anche solo gli indirizzi) per uso scientifico senza il CI dei loro pazienti, a meno che non provvedano a togliere la parte identificativa [55]. E' presumibile che lo stretto rapporto di fiducia che lega

medico e paziente sia alla base di questa posizione intransigente. E' stato però prospettato che i medici che esercitano nelle zone benestanti siano più disponibili a fornire i dati a queste condizioni. Ciò produrrebbe ricadute negative sui risultati della ricerca, più a rischio di artefatti in quanto basata su dati parziali, e da un punto di vista etico impedirebbe a parte della popolazione di partecipare al progresso scientifico [55].

Discussione

Apporti non sempre coerenti contribuiscono alla definizione teorica e pratica del CI nei diversi approcci. Gli esperti di etica pensano idealmente ad un processo continuo e personalizzato [11, p. 1243], i giudici sostengono la necessità di riferimenti standard, come: "persona ragionevole", o "migliore interesse del paziente" [15, p. 695], i clinici focalizzano il loro interesse sulle fasi della disclosure e dell'autorizzazione [20, p. 1239], mentre gli scienziati tendono a semplificare il processo a favore di un più ampio ricorso al giudizio dei comitati di revisione etica [10]. Questi diversi punti di vista non solo sono fonte di disquisizioni accademiche, ma possono condurre ad effetti pratici, contraddittori. Michels [56] ha riportato che, nel 1992, l'Università di Los Angeles, accusata di avere aggravato le condizioni di un soggetto in studio, schizofrenico e morto suicida, vinse la causa in tribunale, ma fu ammonita dall'autorità federale.

L'opinione del pubblico circa i principi e le procedure di CI è stata l'oggetto di varie indagini di popolazione che hanno verificato in più occasioni una diffusa disponibilità ad accettare semplificazioni, soprattutto per studi basati su dati secondari [36, 50, 55]. Resta da stabilire: se risultati empirici possano

Tabella 5. - Selezione di alcuni provvedimenti normativi di stati esteri ed internazionali, elencati cronologicamente, emanati allo scopo di definire i principi e di introdurre e regolamentare la protezione dei dati personali

Provvedimenti normativi	Stato emanante	Ente	Anno	Referenza Annesso 1
Direttiva 95/46/CEE	CEE	Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa	1995	[29]
Code of Ethical Conduct for Research Involving Humans	Canada	Medical Research Council	1998	[30]
Data Protection Act	UK	Parliament	1998	[31]
National Standard to Protect the Privacy of Personal Health Information	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	2000	[32]
Standards for Privacy of Individually Identifiable Health Information	USA	Department of Health and Human Services (DHHS)	2002	[33]

Tabella 6. - Provvedimenti normativi emanati in Italia allo scopo di recepire i principi della normativa internazionale e di introdurre e regolamentare la protezione dei dati personali con particolare riferimento ai provvedimenti che riguardano il consenso al loro trattamento

Provvedimenti normativi	Contenuto	Referenza Annesso 1
L 31 dicembre 1996, n. 675	Legge base sulla privacy. Impone particolari adempimenti tra cui: la informativa all'interessato (art. 10); il consenso dell'interessato al trattamento dei dati non sensibili (art. 11) ma non obbligatorio per gli enti pubblici non economici quali le strutture pubbliche del SSN. Per quanto riguarda il trattamento dei dati sensibili (art. 22) e dei dati inerenti la salute (art. 23) vi sono procedure differenziate ed aggravate: con il consenso scritto dell'interessato e con l'autorizzazione preventiva del Garante a meno di particolari finalità di tutela dell'incolumità fisica e della salute dell'interessato. Fissa anche il diritto dell'interessato ad opporsi alla raccolta del dato che lo riguarda (art. 13). La legge prevede sanzioni civili, penali e amministrative.	[34]
L 31 dicembre 1996, n. 676	Delega al Governo ad emanare uno o più decreti legislativi recanti disposizioni integrative e correttive della legislazione in materia delle tutela delle persone e di altri soggetti riguardo al trattamento dei dati personali.	[35]
Prov. 27 novembre 1997 (n. 2/A/1997)	Autorizzazione generale fino al 30/9/98 a trattare i dati di natura sanitaria indirizzata a: gli esercenti le professioni sanitarie, gli organismi e le case di cura private, gli organismi sanitari pubblici. In tali ambiti non è necessaria la richiesta di autorizzazione anche in assenza di consenso informato.	[36]
DPR 31 marzo 1998, n. 501	Regolamento recante norme per l'organizzazione ed il funzionamento dell'Ufficio del Garante per la protezione dei dati personali. Viene istituito il Registro generale dei trattamenti che devono obbligatoriamente essere notificati al Garante il quale emana autorizzazioni, accertamenti e divieti. Regola l'accesso ai dati personali da parte dell'interessato.	[37]
Prov. 30 settembre 1998 (n. 2/A/1998)	Autorizzazione generale fino al 30/9/99 a trattare i dati di natura sanitaria. Nel comma 1.2 a) sono specificati aspetti e procedure che riguardano il consenso nella ricerca scientifica.	[38]
DL.vo 11 maggio 1999, n. 135	Disposizioni integrative della L 675/96 per il trattamento di dati sensibili da parte di soggetti pubblici. Fissa il principio del rispetto delle finalità istituzionali; in base a questo le strutture sanitarie pubbliche sono autorizzate al trattamento di dati personali raccolti, di regola, presso l'interessato con una informativa ed eventuale esonero dal consenso. Art. 17 individua attività rilevanti nell'ambito del SSN; prevede modalità semplificate per le informative di cui all'art. 10 della L 675/1996 per le prestazioni del consenso nei confronti di organismi sanitari pubblici di organismi sanitari e di esercenti le libere professioni sanitarie convenzionati o accreditati dal SSN nonché per il trattamento dai dati da parte dei soggetti pubblici.	[39]
DL.vo 30 luglio 1999, n. 281	Disposizioni in materia di trattamento di dati personali per finalità, tra l'altro, statistiche e di ricerca scientifica. Promozione di un codice deontologico e di buona condotta. Modifiche alla legge 675/96 riguardo, tra l'altro, casi di esclusione dal consenso. Modifiche alla legge 675/96 riguardo al trattamento dei dati genetici	[40]
DL.vo 30 luglio 1999, n. 282	Disposizioni per garantire la riservatezza in ambito sanitario. Modifica art. 23 della L 675/96 su informativa e consenso. Si prevede che con DM vengano individuate le modalità semplificate per la stesura delle informative che le strutture sanitarie e gli esercenti le professioni sanitarie convenzionati o accreditati dal SSN devono rendere agli interessati nonché per la prestazione del relativo consenso al trattamento, ed altresì per il trattamento dei dati da parte dei medesimi soggetti. Rimane ribadita la necessità del consenso per i fini della ricerca scientifica. Modifica art. 17 del DL.vo 135/99: identificazione di casi di urgenza nei quali l'informativa ed il consenso possono intervenire successivamente alla prestazione. Regola prescrizioni mediche e ricerca medica ed epidemiologica e carte sanitarie elettroniche.	[41]

(segue)

Tabella 6. - (segue)

Provvedimenti normativi	Contenuto	Referenza Annesso 1
Prov. 29 settembre 1999 (n. 2/A/1999)	Autorizzazione generale fino al 30/9/2000 al trattamento dei dati idonei a rilevare lo stato di salute e la vita sessuale	[42]
Prov. 20 settembre 2000 (n. 2/P/2000)	Autorizzazione generale fino al 31/12/2001 al trattamento dei dati idonei a rilevare lo stato di salute e la vita sessuale	[43]
DL.vo 28 dicembre 2001, n. 467	Disposizioni correttive ed integrative della normativa in materia di protezione dei dati personali, a norma dell'articolo 1 della L 127/ 2001.	[44]
Prov. 31 gennaio 2002 (n. 2/A/2002)	Autorizzazione generale fino al 30/6/2003 al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale.	[45]
Prov. 31 luglio 2002 (n. 13/P/2002)	Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali a scopi statistici e di ricerca scientifica effettuati nell'ambito del sistema statistico nazionale.	[46]

giustificare il soddisfacimento parziale di un principio morale, se preferenze dichiarate in anticipo possano predire le decisioni nelle situazioni reali [57], e se sia moralmente giustificabile il danno alla minoranza contraria, qualora si accetti l'opinione della maggioranza (Tab. 1).

L'ottenimento del CI può comportare distorsioni nel reclutamento della popolazione in quanto il processo è maggiormente accettato dalla parte più colta e benestante della popolazione [55], inoltre può entrare in conflitto col disegno di studi particolari. Nel 1997, il *British Medical Journal* si interrogò sulla accettabilità di due studi che erano stati svolti col permesso del comitato etico, senza ottenere il pieno CI dei partecipanti.

Il primo, una sperimentazione, intendeva misurare l'effetto psicologico di un nuovo tipo di assistenza domiciliare in famiglie con un componente reduce da un infarto. I partecipanti avevano accettato di sottoporsi ad una raccolta di dati lungo un periodo di sei mesi, ma non era stato detto loro che solo metà avrebbe avuto per sorteggio l'assistenza domiciliare. Comprensibili ragioni metodologiche facevano ritenere che questa informazione avrebbe condizionato il loro gradimento [58].

Il secondo studio intendeva confrontare la mortalità e morbosità in rapporto allo stato di sieropositività per HIV in un'unità di terapia intensiva. La presenza di HIV era verificata su un'aliquota del campione di sangue prelevato di routine a tutti i nuovi ricoverati lungo un periodo di sei mesi. Alla fine del ricovero i pazienti venivano informati di essere stati sottoposti al test rendendo disponibile il risultato, per il quale era garantita la riservatezza. Qui la rinuncia a chiedere il CI era giustificata principalmente dal rischio che una quota di rifiuto eccessiva limitasse la validità dello studio [59].

Molti degli esperti di etica a cui fu richiesto un giudizio dal *British Medical Journal* furono categorici, i due studi non dovevano essere realizzati, né pubblicati [46, 60-62].

Prima di accusare di eccessiva intransigenza questa posizione è però necessario stabilire se più risorse e un maggiore impegno e creatività nel disegno degli studi non avrebbero potuto risolvere il conflitto [63]. Riguardo agli studi esemplificati dal *British Medical Journal*, è stato sostenuto che modifiche nel disegno avrebbero consentito di ottenere il CI dei partecipanti, e risultati adeguatamente rigorosi [64, 65].

Il CI è una procedura [67], un principio [68] e una dottrina legale [15, p. 688], sarebbe opportuno quindi che parlando di CI si specificasse a quale aspetto si fa riferimento. L'eccessiva intransigenza può nascere dalla difficoltà di distinguere gli aspetti giuridici e filosofici basati su pochi principi, da quelli procedurali che dovrebbero invece essere influenzati dalle circostanze. Per questi ultimi poi il rischio è fare riferimento in maniera acritica alle procedure di CI della sperimentazione farmacologica, per le quali giustamente sono state stabilite normative approfondite (Tab. 2-4).

Emanuel, un esperto americano di bioetica, ha sostenuto che il CI è l'ossessione della bioetica statunitense [67]. Di fronte agli incidenti che hanno funestato la ricerca in questi ultimi anni, le soluzioni elencate dalle autorità federali hanno incluso immancabilmente ai primi posti il rafforzamento della verificabilità del processo del CI [69] e la richiesta di ulteriori finanziamenti a favore della macchina burocratica di controllo [70], una soluzione da paese ricco. Peraltro, d'accordo con Luna [48], si può sostenere che il CI rimane una procedura fondamentale nei paesi ricchi dove il soggetto che partecipa alla ricerca

è un libero “contraente”, ma è meno adatta nei paesi poveri a scongiurare il rischio di rendere il partecipante una vittima in quanto non può sopperire alle condizioni di ingiustizia imposte dalla *social lottery*.

Altri aspetti che rendono problematico l’ottenimento del CI sono il più forte legame che in molti paesi di cultura non occidentale gli individui hanno con la comunità, che ridurrebbe l’importanza dell’autodeterminazione [71, 72] e le limitazioni dei diritti umani in paesi non democratici che non consentirebbero l’espressione della libera volontà del soggetto in studio e limiterebbero il suo diritto ad essere informato [73].

Warnock [37] ha proposto di sostituire il principio di auto-determinazione (*autonomy*) con un nuovo principio di non-sfruttamento (*non-exploitation*) allo scopo di consentire una più agile gestione degli aspetti etici della ricerca che comporta rischi minimi. Preferire però, ad un principio che promuove il bene, un principio che esclude un male potrebbe essere interpretato come un ripiego, una reazione al progresso etico in corso.

Stabilire e mantenere standard elevati dovrebbe essere per tutti accettabile se “apparenti” eccezioni fossero consentite [74] a condizione che questa disposizione invece che al permissivismo portasse ad un ambiente “pericoloso” dove, sostiene Warnock, si dovrebbe accettare “il rischio di essere accusati di avere fallito nel proprio dovere di assicurare la rispettabilità morale della ricerca”.

Esistono almeno due modi per svuotare di contenuto il CI, riferirsi a dei principi etici senza discernimento, o seguire, senza giudizio critico, delle linee guida. Tentativi di migliorare le procedure di CI per adattarle a circostanze particolari o alle novità scientifiche dovrebbero essere valutati con attenzione e senza preconcetti [57, 75]. Le riviste scientifiche non dovrebbero perciò rifiutare di pubblicare studi formalmente irregolari; semmai, come è stato recentemente proposto, dovrebbero spingere gli autori a riportare descrizioni e analisi più circostanziate degli aspetti e problemi etici sollevati dallo studio, e delle eventuali soluzioni [76].

Ringraziamenti

Luigina Ferrigno ha letto criticamente il testo e fornito utili suggerimenti.

Ricevuto il 24 marzo 2003.

Accettato il 3 maggio 2003.

BIBLIOGRAFIA

1. *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*. Geneva: CIOMS; 1991.
2. Vollmann J, Winan R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ* 1996; 313:1445-7.
3. Sugarman J. Ethics in the design and conduct of clinical trials. *Epidemiol Res* 2002;24:54-8.
4. *Raccolta dei principali documenti internazionali sui principi etici della ricerca e dei principali documenti legislativi degli Stati Uniti e della Comunità Europea sulla bioetica*. Scuderi G (Ed.). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1998. (Serie Relazioni, 98/5).
5. Hanauske-Abel HM. Not a slippery slope or sudden subversion: German medicine and National Socialism in 1933. *BMJ* 1996;313:1453-63.
6. Bignami G. La proposta di Giulio Maccacaro per un’etica collettiva della sperimentazione scientifica: 1971-1996. *Medicina Democratica* 1997/1998;114-118:141-56.
7. Caplan AL. When evil intrudes. *Hastings Center Report* 1992;22:29-32.
8. Reich WT (Ed.). *Encyclopedia of bioethics*. (revised edition). New York: Simon & Schuster-Macmillan; 1995.
9. Beauchamp TL, Faden RR. History of informed consent. In: *Encyclopedia of bioethics*. (revised edition). Reich WT (Ed.). New York: Simon & Schuster-Macmillan; 1995. vol. II, p. 1232-8.
10. Truog RD, Robinson W *et al*. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med* 1999;340:804-7.
11. Levine RJ. Consent issues in human research. In: *Encyclopedia of bioethics*. (revised edition). Reich WT (Ed.). New York: Simon & Schuster-Macmillan; 1995. vol. II, p. 1241-50.
12. Silverman WA, Altman DG. Patients' preferences and randomised trials. *Lancet* 1996;347:171-4.
13. De Zulueta P. Randomised placebo-controlled trials and HIV-infected pregnant women in developing countries. Ethical imperialism or unethical exploitation? *Bioethics* 2001;15:289-311.
14. Ermini M. Il consenso informato tra teoria e pratica. *Medicina e Morale* 2002;LII:493-504.
15. Moreno JD, Caplan AL, Wolpe PR. Informed consent. In: *Encyclopedia of applied ethics*. Chadwick R, Callahan D, Singer P. San Diego California (USA): Academic Press; 1998, Vol. 2, p. 687-97.
16. Chen DT, Miller FG, Rosenstein DL. Enrolling decisionally impaired adults in clinical research. *Med Care* 2002;40 (suppl):V-20-29.
17. Frosh AC, Hanif J. In routine practice the consent form is a requested form and informed consent is informed choice. *BMJ* 1997;314:1482-3.
18. Santosuosso A. Il consenso informato. *Medicina Democratica* 1997/1998;114-118:111-20.
19. Manning D. [commentary]: Don't waive consent lightly involve the public. *BMJ* 2002;324:1213-4.
20. Beauchamp TL, Faden RR. Meaning and elements of informed consent. In: *Encyclopedia of bioethics*. (revised edition). Reich WT (Ed.). New York: Simon & Schuster-Macmillan; 1995. vol. II, p. 1238-41.
21. Wilkinson TM. Research, informed consent, and the limits of disclosure. *Bioethics* 2001;15:341-63.

22. Drazen JM, Koski G. To protect those who serve. *N Engl J Med* 2000;343:1643-5.
23. Bayer R. Discrimination, informed consent, and the HIV infected clinician. *BMJ* 1997;314(29 March):915-6.
24. Lidz CW, Appelbaum PS. The therapeutic misconception - problems and solutions. *Med Care* 2002;40(suppl):V55-V63.
25. Montgomery C, Lydon A, Lloyd K. [letter] Patient may not understand enough to give their informed consent. *BMJ* 1997;315:1482.
26. Wiltshire C. [letter] Communication with potential subjects need to be effective. *BMJ* 1997;315:1482.
27. Nelson RM, Merz JF. Voluntariness of consent for research - an empirical and conceptual review. *Med Care* 2002;40(suppl):V69-V80.
28. Adshad G. Informed consent and psychiatric research. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33:497-503.
29. Geiselmann B. Demented subjects' competence to consent to participate in field studies: the Berlin Ageing Study. *Med Law* 1994;(13):177-84.
30. Delamothe T. Whose data are they anyway? *BMJ* 1996;312:1241-2.
31. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks. 1991. Protection of Human Subjects, Revised June 18, 1991, Effective August 19, 1991. *Code of Federal Regulations*. Title 45: Public Welfare, Part 46. Washington, DC: US Government Printing Office, (OPRR Reports).
32. Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Engl J Med* 1979;300:1242-5.
33. House A, Knapp P. [letter]. Trials that use Zelen's procedure should be acceptable. *BMJ* 1997;315:251.
34. Stott DJ, Langhorne P, Rodgers H. [letter]. Two stage randomisation and consent would overcome many problems. *BMJ* 1997;315:253.
35. Brewin T. [letter]. "Blanket" consent to trials would be a good idea. *BMJ* 1997;315:253.
36. Verity C, Nicoll A. Consent, confidentiality, and the treat to public health surveillance. *BMJ* 2002;324:1210-3.
37. Warnock M. Informed consent - a publisher's duty. *BMJ* 1998;316:1002-3.
38. Moreno J, Caplan AL, Wolpe PR. Updating protections for human subjects involved in research. *JAMA* 1998;280:1951-8.
39. Veatch RM. Consent, confidentiality, and research. *N Engl J Med* 1997;336:869-70.
40. Weijer C, Emanuel EJ. Protecting communities in biomedical research. *Science* 2000; 289:1142-4.
41. Kestin IG. "Technical" consent is inevitable in some circumstances. *BMJ* 1998;317:947-8.
42. Scuderi G. Gli indirizzi dati da alcuni Atti Internazionali alla normativa italiana relativa agli aspetti bioetici della ricerca scientifica. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37:195-206.
43. Doll R. The controlled trial. *Postgraduate Med J* 1984;60:719-24.
44. Rothman KJ, Michels KB, Baum M. Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000;321:442-5.
45. Tobias JS. BMJ's present policy (sometimes approving research in which patients have not given fully informed consent) is wholly correct. *BMJ* 1997;314:1111-4.
46. Doyal L. Journal should not publish research to which patients have not given fully informed consent-with three exception. *BMJ* 1997;314:1107-11.
47. Capron AM. Protection of research subjects: do special rules apply in epidemiology? *J Clin Epidemiol* 1991;44:81S-89S.
48. Luna F. Is "Best proven" a useless criterion? *Bioethics* 2001;15:273-88.
49. Vukadinovich DM, Coughlin SS. State confidentiality laws and restrictions on epidemiologic research: a case study of Louisiana law and proposed study. *Epidemiology* 1999;10:91-4.
50. Melton III LJ. The threat to medical-records research. *N Engl J Med* 1997;13:1466-70.
51. Medical Research Council of Canada. *Code of ethical conduct for research involving humans*. Part 2. Section III. www.mrc.gc.ca/ethics/code/english/section3.html (ultima consultazione 1/3/2002).
52. Guidance from the Center for Diseases Control (CDC) and the US Department of Health and Human Services. HIPAA Privacy Rule and Public Health. April 11, 2003. *MMWR* 2003;52:1-12. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/m2e411a1.htm> (ultima consultazione 26/5/2002).
53. Tamburrini P, Faggioli G. La privacy nelle strutture ospedaliere. In: Zaglio A (Ed.). *Le leggi dell'ospedale*. Roma: Verducci Ed.; 2001. p. 335-76.
54. Doll R. Research will be impeded. *BMJ* 2001;323:1421-2.
55. Lawlor DA, Stone T. Public health and data protection: an inevitable collision or potential for a meeting of minds? *Int J Epidemiol* 2001;30:1221-5.
56. Michels R. Are research ethics bad for our mental health? *N Engl J Med* 1999;340:1427-30.
57. Halpern SD. Prospective preference assessment: a method to enhance the ethics and efficiency of randomized controlled trials. *Control Clin Trials* 2002;23:274-88.
58. Dennis M, O'Rourke S, Slattery J, Stanifort T, Warlow C. Evaluation of a stroke family care worker: results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997;314:1071-7.
59. Bhagwanjee S, Muckart DJJ, Jeena PM, Moodley P. Does HIV status influence the outcome of patients admitted to a surgical intensive care unit? A prospective double blind study. *BMJ* 1997;314:1077-81.
60. McLean S. [commentary]. No consent means not treating the patient with respect. *BMJ* 1997;314:1076.
61. Kale R. [commentary]. Failing to seek patients' consent to research is always wrong. *BMJ* 1997;314:1081-2.
62. Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. *BMJ* 1998;316:1004-5.

63. Pfeffer N, Alderson P [letter]. Informed consent. The central problem is often poor design and conducts of trials. *BMJ* 1997;315:247.
64. Benatar D, Benatar SR. Informed consent and research. *BMJ* 1998;316:1008.
65. Sikorski J [letter]. Lack of respect for patients in medical research may reflect wider disrespect in clinical practice. *BMJ* 1997;315:250.
66. Malin A, Lockwood D [letter]. Study in which patients had HIV tests could have been designed differently. *BMJ* 1997;315:2512.
67. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283:2701-11.
68. Doyal L. Informed consent - a response to recent correspondence. *BMJ* 1998;316:1000-1.
69. Epstein K, Sloat B [letter]. Informed consent is not always obtained in United States. *BMJ* 1997;315:249.
70. Shalala D. Protecting research subjects - what must be done. *N Engl J Med* 2000;343:808-10.
71. Cullinan T [letter]. Other societies have other concept of autonomy. *BMJ* 1997;315:248.
72. Preziosi MP, Yam A, Ndiaaye M, Simaga A, Simondon F, Wassilak SGF. Practical experiences in obtaining informed consent for a vaccine trial in Rural Africa. *N Engl J Med* 1997;336:370-3.
73. Beyrer C, Kass NE. Human rights, politics, and reviews of research ethics. *Lancet* 2002;360:246-51.
74. Benatar SR, Singer PA. A new look at international research ethics. *BMJ* 2000;321:824-6.
75. Power L. Trial subjects must be fully involved in design and approval of trials. *BMJ* 1998;316:1003-4.
76. Miller FG, Rosenstein DL. Reporting of ethical issues in publications of medical research. *Lancet* 2002;360:1326-8.
4. World Health Organization. Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products. In: *The use of essential drugs*. Appendix 3. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
5. D'arcy PF, Harron DWG. Proceedings of the third International Conference on Harmonization. *Good Clinical Practice*. Yokohama, 1995. The Queen University of Belfast.
6. European Forum for Good Clinical Practice. *Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees*. Leuven, Belgium: EFGCP; 1997.
7. Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. Tri-Council Policy Statement. *Code of Ethical Conduct for Research Involving Humans*. Ottawa, Ontario: Public Works and Government; 1998.
8. Medical Research Council (UK). *Guidelines for Good Clinical Practice in Clinical Trials*. London, England: MRC; 1998.
9. CIOMS/WHO. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. CIOMS. Geneva, November 2002. Available at: http://www.cioms.ch/guidelines_nov_2002_blurb.htm (Last visited: 26/5/2003).

B) Normativa USA (consenso informato)

Annesso 1. - Bibliografia specifica sul consenso informato

A) Linee guida internazionali (consenso informato)

1. Nordic Council of Medicine. Clinical Trials of Drugs. *Nordic guidelines adopted by the Nordic Council on Medicines as a basis for national regulations*. Nordiska Lakemedel-Snamnden. Uppsala, Sweden. June 1983. (NLN Publication, n. 11)
2. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office for Protection from Research Risks. 1989. Protection of Human Subjects. March 8, 1983, Reprinted July 31, 1989. *Code of Federal Regulations*. Title 45: Public Welfare, Part 46. US Government Printing Office, Washington, DC (OPRR Reports).
3. CIOMS/WHO. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva: CIOMS; February 1993. Reprinted 1994.
10. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks. 1974. Protection of Human Subjects. Code of Federal Regulations. Title 45: Public Welfare, Part 46. *Federal Register* vol. 30, May 30, 1974. p. 18914
11. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks. 1981. Protection of Human Subjects. Code of Federal Regulations, Title 45: Public Welfare, Part 46. *Federal Register* vol. 46, January 26, 1981, p. 8366.
12. US Food and Drug Administration. 21 CFR 56. Code of Federal Regulation. Title 21 part 50. Protection of Human Subjects. *Federal Register* vol. 46, n. 17, January 27, 1981, p. 8942.
13. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks. 1983. Protection of Human Subjects. Revised as of March 8, 1983. Reprinted July 31, 1989. 45 CFR 46. Code of Federal Regulations, Title 45: Public Welfare, Part 46. *Federal Register* vol. 48, n. 46, March 8, 1983.
14. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks. 1991. Federal Policy for the protection of human subjects; notices and rules. Revised June 18, 1991, Effective August 19, 1991. DHHS: 45 CFR 46. Code of Federal Regulations. Title 45: Public Welfare, Part 46. *Federal Register* Tuesday vol. 56, n. 117, June 18, 1991, part II.
15. International Conference on Harmonisation: ICH E6: Good Clinical Practice Consolidated Guidelines. *Federal Register* vol. 62, n. 90, May 9, 1997. p. 25691-709.
16. US Food and Drug Administration 21 CFR 56. Code of Federal Regulation Title 21 part 50. Protection of Human Subjects. 2001. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbf/appendixb.htm> (Last visited: 14/3/2003).
17. US Department of Health and Human Services, National Institute of Health, Office for Protection from Research Risks. 45 CFR 46. Code of Federal Regulation Title 45 part 46. Protection of Human Subjects. 2002. Available at: <http://ohrp.osoph.dhhs.gov/humansubjects/guidance/45cfr46.htm> (Last visited: 14/3/2003).

C) Normativa dell'Unione Europea (consenso informato)

18. Consiglio d'Europa. 75/318/CEE. Direttiva del Consiglio, del 20 maggio 1975 relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 9 giugno 1975, NL 147
19. Commission of the European Communities. Committee for the Proprietary of Medicinal Products (CPMP), Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Medicinal Products in the European Community, Note for Guidance. In: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. Vol. III: Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use* (CB-55-89-843-EN-C Part I and Part II) January 1989, I Addendum July 1990 pp. 57-98. Luxembourg (ISBN 92-825-9563-3).
20. CEE.EMEA. CPMP/ICH Good Clinical Practice: Consolidated Guidelines. (CPMP/ICH/135/1995).
21. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Beings with regards to the application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. *Directorate of Legal Affairs*. Strasbourg, November 19, 1996. Doc. CDBI (96) 30.
22. Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa. 2001/20/CE. Direttiva (CEE) 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 dei medicinali ad uso umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 1° maggio 2001, NL 121.

D) Normativa del Canada (consenso informato)

23. Canada. Minister of National Health and Welfare Health Protection Branch. Health and Welfare. Drug Directorate Guidelines. *Conduct of Clinical Investigations*. July 1989.

E) Normativa del Giappone (consenso informato)

24. *Good Clinical Practice for Trials on Drugs* (Notification) in Japan, 1990.

F) Normativa dell'Australia (consenso informato)

25. National Health and Medical Research Council. *National Statement on Ethical Conduct in Research Involving Humans*. Canberra, Australia: NHMRC; 1999.

G) Normativa dell'Italia (consenso informato)

26. Italia. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 27 aprile 1992. Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE. *Gazzetta Ufficiale* 15 giugno 1992, n. 139 (Suppl. Ord. n. 86).
27. Italia. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale* 18 agosto 1997, n. 191 (Suppl. Ord. n. 162).

28. Italia. Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici. *Gazzetta Ufficiale* 28 maggio 1998, n. 122.

H) Normativa dell'Unione Europea (protezione dei dati personali)

29. Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa. Direttiva 95/46/CEE del 24 ottobre 1995 relativa alla tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali nonché alla libera circolazione di tali dati. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee*, 23 novembre 1995. NL 281.

I) Normativa di stati esteri (protezione dei dati personali)

30. Canada. Medical Research Council. *Code of Ethical Conduct for Research Involving Humans*. MRC; 1998.
31. UK Parliament. *Data Protection Act*. 1998. Available at: <http://www.hmso.gov.uk/acts1998/19980029.htm> (Last visited: 20/2/2003).
32. US Department of Health and Human Services. Office for Civil Rights - HIPAA. Medical Privacy - National Standards to Protect the Privacy of Personal Health Information. December 28, 2000. Available at: <http://www.hhs.gov/>. (Last visited: 20/2/2003).
33. US Department of Health and Human Services. Office for Civil Rights. -Standards for privacy of individually health information. HIPAA Privacy Regulation Text. 45 CFR Part 160 and 164. *Federal Register* October 10, 2002. Available at: <http://www.dhhs.gov/ocr/combinedregtext.pdf>. (Last visited: 26/5/2003).

L) Normativa dell'Italia (protezione dei dati personali)

34. Italia. Legge n. 675 del 31 dicembre 1996. Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* 8 gennaio 1996, n. 5 (Suppl. Ord. n. 3).
35. Italia. Legge n. 676 del 31 dicembre 1996. Delega al Governo in materia della tutela delle persone e di altri soggetti riguardo al trattamento dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* 8 gennaio 1996, n. 5 (Suppl. Ord. n. 3).
36. Italia. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 27 novembre 1997. (Autorizzazione n. 2/1997). Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale. *Gazzetta Ufficiale* 29 novembre 1997, n. 279.
37. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 31 marzo 1998, n. 501. Regolamento recante norme per l'organizzazione ed il funzionamento dell'Ufficio del Garante per la protezione dei dati personali, a norma dell'articolo 333, comma 3, della L. 31 dicembre 1996, n. 675. *Gazzetta Ufficiale* 1° febbraio 1999, n. 25.
38. Italia. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 30 settembre 1998. (Autorizzazione n. 2/1998). Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale. *Gazzetta Ufficiale* 1° ottobre 1998, n. 229.
39. Italia. Decreto Legislativo 11 maggio 1999, n. 135. Disposizioni integrative della legge 31 dicembre 1996, n. 675, sul trattamento dei dati sensibili da parte dei soggetti pubblici. *Gazzetta Ufficiale* 17 maggio 1999, n. 113.

40. Italia. Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n. 281. Disposizioni in materia di trattamento dei dati personali per finalità storiche, statistiche e di ricerca scientifica. *Gazzetta Ufficiale* 16 agosto 1999, n. 191.
41. Italia. Decreto Legislativo 30 luglio 1999, n. 282. Disposizioni per garantire la riservatezza dei dati personali in ambito sanitario. *Gazzetta Ufficiale* 16 agosto 1999, n. 191.
42. Italia. Garante per la Protezione dei dati Personali. Provvedimento 29 settembre 1999. Autorizzazione n. 2/1999 al trattamento dei dati idonei a rilevare lo stato di salute e la vita sessuale. *Gazzetta Ufficiale* 2 ottobre 1999, n. 232.
43. Italia. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 20 settembre 2000 (n. 2/P/2000). Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale. *Gazzetta Ufficiale* 30 settembre 2000, n. 229.
44. Italia. Decreto Legislativo 28 dicembre 2001, n. 467. Disposizioni correttive ed integrative della normativa in materia di protezione dei dati personali, a norma dell'articolo 1 della L. 24 marzo 2001, n. 127. *Gazzetta Ufficiale* 16 gennaio 2002.
45. Italia. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 31 gennaio 2002. (Autorizzazione n. 2/2002). Autorizzazione al trattamento dei dati idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale. *Gazzetta Ufficiale* 9 aprile 2002, n. 83 (Suppl. Ord. n. 70).
46. Italia. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Provvedimento 31 luglio 2002 (n. 13/P/2002). Codice di deontologia e di buona condotta per i trattamenti di dati personali a scopi statistici e di ricerca scientifica effettuati nell'ambito del Sistema statistico nazionale. *Gazzetta Ufficiale* 1° ottobre 2002, n. 230.