

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in
Scienze biomediche integrate e bioetica
XXX ciclo a.a. 2014-2015

Titolo tesi

**Nuovi farmaci a base di cellule: questioni etiche tra
innovazione e terapie non provate**

Luciana Riva

Coordinatore
Prof. Paolo Pozzilli

Tutor
Prof. Vittoradolfo Tambone

19 luglio 2018

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

ai miei genitori

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

Indice

Introduzione	2
1. LE TERAPIE CELLULARI: NUOVA CLASSE DI FARMACI BIOLOGICI	12
1.1 Il corpo <i>oggetto e farmaco</i> in medicina	12
1.1.1 Le terapie cellulari: alle frontiere della biomedicina	17
1.1.2 Medicina Rigenerativa: definizioni	22
1.1.3 Dal laboratorio alle Medical Humanities.....	31
1.2 Le cellule staminali: il quadro scientifico	32
1.2.1 L'utilizzo clinico e la ricerca sulle staminali in Italia	37
1.2.2 Standard globali per la ricerca.....	47
1.3 Il quadro giuridico europeo.....	60
1.3.1 I nuovi farmaci biologici: le Terapie Avanzate	66
1.3.2 Il Regolamento europeo 1234/2007	70
1.3.3 Programmi di "licenza adattativa" per i medicinali.....	78
1.3.4 Le cure compassionevoli	81
2. QUESTIONI ETICHE DELLE TERAPIE CELLULARI	84
2.1 La ricerca traslazionale	89
2.2 Il consenso informato.....	100
2.2.1 Teoria del consenso informato	101
2.2.2 Il consenso informato nelle terapie cellulari.....	107
2.3 Il mercato dei trattamenti non provati.....	109
2.4 Medicina Rigenerativa e Responsible Research Innovation (RRI).....	112
2.5 Etica della responsabilità	116
2.6 Il paradigma dell'etica della cura.....	124
3. DIRITTO ALLA SALUTE E ACCESSO A TERAPIE NON PROVATE.....	131
3.1 Cenni su diritto alla salute e libertà di cura.....	131
3.1.1 Il diritto di accedere a terapie non provate: i movimenti del Right To Try (RTT).	140
3.1.2 Il diritto di "auto-medicazione"	147
3.2 Il caso Stamina e il paternalismo dello Stato	151
3.3 Il discorso pubblico sulle terapie cellulari <i>Hope vs Hype</i>	159

4. STUDIO PILOTA SULLA CONOSCENZA DA PARTE DEL PUBBLICO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E DELLE TERAPIE CELLULARI	162
4.1 Razionale ed obiettivi dello studio	162
4.2 Materiali e metodi	166
4.3 Risultati	168
4.4 Discussione	177
Conclusioni	183
Bibliografia	192

Introduzione

Tra il XX e il XXI secolo la possibilità di utilizzo di parti del corpo umano, per finalità di ricerca e terapia in medicina, è cresciuta considerevolmente: basti pensare ai progressi avvenuti a livello mondiale nell'ambito della scienza dei trapianti di cellule, organi e tessuti. L'avanzare delle conoscenze della biologia e dell'ingegneria dei materiali, insieme alla capacità sempre più sofisticata di manipolazione del vivente a livello molecolare, ha alimentato una grande fiducia nella possibilità di realizzare, a partire da materiale biologico, terapie innovative potenzialmente efficaci per numerose patologie gravi e invalidanti ancora prive di cure. All'inizio del XXI secolo, in particolare, è emersa una nuova classe di prodotti medicinali a base di cellule, le terapie cellulari, considerate l'ultima frontiera dei cosiddetti farmaci biologici. Oggi è possibile impiegare cellule e tessuti direttamente oppure dopo una manipolazione più o meno estensiva con la funzione di veri e propri farmaci. Per quanto riguarda le possibilità di utilizzo clinico, le terapie cellulari sono ancora nelle prime fasi della sperimentazione e solo di un piccolo numero di esse è stata dimostrata l'efficacia sull'uomo. Tuttavia la pubblicità mediatica, in particolare nel caso delle cellule staminali, ha avuto una risonanza tale, a livello mondiale, da contribuire a creare le più diverse credenze tra il pubblico dei non addetti ai lavori. Come appare sempre più evidente, l'innovazione scientifica nel campo della biomedicina entra nell'immaginario pubblico in maniera imprevedibile, diversi piani di narrazione si congiungono con le aspettative, le speranze e i valori delle persone e, a livello politico, si impongono nuovi scenari nella dimensione democratica delle scelte pubbliche. La ricerca sulle cellule staminali, e più in generale le conseguenze della manipolazione biologica del vivente, ha rappresentato e rappresenta tutt'oggi una sfida per i legislatori e per le autorità competenti che si trovano a dover regolamentare un settore complesso, dirompente e fortemente innovativo con l'obiettivo primario di favorire la ricerca scientifica, proteggendo al contempo la salute pubblica. A livello europeo, già a partire dagli anni '90 del secolo scorso, è iniziata la costruzione di uno spazio di policy per la regolamentazione dell'utilizzo di cellule e tessuti. Numerose direttive sono state sviluppate a livello del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione europea nel tentativo di armonizzare, negli stati membri, le regole di gestione dei prodotti del corpo umano e di garantire la sicurezza e la protezione dei

donatori e dei pazienti, a tutti i livelli del processo che va dalla donazione all'utilizzo clinico.

Nel 2007, in particolare, è stata prodotta una normativa specifica, il Regolamento 1394/2007, che ha introdotto il termine "Advanced Therapy Medicinal Product" (Prodotti Medicinali di Terapia Avanzata, d'ora in avanti ATMP) per indicare quei prodotti, nello specifico terapia cellulare somatica, terapia genica e ingegneria tissutale, che dopo una manipolazione sostanziale delle cellule diventano ingegnerizzati, dunque in certo qual modo *artefatti*. Il Regolamento 1394, che sarà preso in esame nella prima parte di questo lavoro, rappresenta un passaggio importante nella legislazione europea, perché stabilisce che tali tipologie di prodotti «sofisticati» debbano essere considerati da un punto di vista giuridico/legale come veri e propri farmaci e, in quanto tali, debbano essere sottoposti alla stringente regolamentazione europea che disciplina lo sviluppo dei prodotti farmaceutici. Il Regolamento disciplina le procedure di immissione in commercio degli ATMP, inserendoli di fatto nello spazio di un mercato dove essi assumono, alla stregua dei farmaci, un valore economico. A livello europeo, tale strumento normativo è stato molto discusso, sia nel momento della sua definizione che dopo l'entrata in vigore, e un dibattito circa l'efficacia e alcune incertezze applicative, che ancora necessitano di chiarimenti, perdura ancora oggi tra tutti i portatori di interesse. Ciò risulta comprensibile se si considera, nel complesso, l'ampiezza delle questioni etiche, sociali, legali e politiche che emergono intorno allo sviluppo delle biotecnologie della vita. Nel corso di questo lavoro sarà evidenziato, in particolare, come le nuove tecniche di terapia cellulare, terapia genica e ingegneria dei tessuti, abbiano richiesto l'elaborazione di un apparato regolativo ad hoc per rispondere in primo luogo ad un problema di sicurezza dei pazienti e di chi partecipa alla sperimentazione clinica.

Nella comunità scientifica è cresciuto in maniera esponenziale, negli ultimi anni, l'utilizzo dell'idea di Medicina Rigenerativa (MR) che per molti autori rappresenta un vero e proprio cambio di paradigma in medicina. Si tratta di un approccio alla ricerca e alla cura dal carattere interdisciplinare, costruito sui tre concetti di *rinnovamento*, *rigenerazione* e *sostituzione*, che mira a riparare o sostituire cellule o tessuti dell'organismo per ripristinare funzioni impoverite o perdute. La MR, secondo molti, sarà in grado di cambiare il significato stesso della cura medica, spostando l'approccio generale della medicina da un tipo di trattamento sintomatico a uno curativo e/o da un

tipo di trattamento riparativo a uno rigenerativo. L'insieme delle pratiche della MR comprende diverse possibilità di approccio: infusione di cellule staminali e/o terapie cellulari, induzione della rigenerazione attraverso molecole attive biologicamente o anche trapianto di organi e tessuti cresciuti in vitro. Non esiste una definizione legale di MR a livello europeo. Il concetto, ben lungi da avere una definizione unica, si presenta piuttosto come un'immagine fluida che evolve nel tempo assumendo i contorni di un'idea ad ombrello al di sotto della quale sono di volta in volta ricondotte le più diverse considerazioni: dalle potenzialità terapeutiche della ricerca sulle cellule staminali a rappresentazioni cosiddette *trans-umaniste* che postulano il superamento dei limiti dell'umano attraverso le possibilità offerte dal progresso scientifico e biotecnologico. Queste ultime ideazioni, in particolare, teorizzano la possibilità di un controllo sempre più sofisticato dei processi fisiologici naturali dell'organismo umano, *in primis* la morte e l'invecchiamento, mediante il potere della conoscenza e lo strumento della tecnologia. In generale, si può osservare come tutte le idee, le aspettative e le possibilità della MR convergano nel discorso intorno alle frontiere della biomedicina, dove cresce la capacità dell'uomo di intervenire sui fondamentali processi biologici e vitali, ponendo al contempo la società di fronte a dilemmi morali riguardanti l'utilizzo della tecnica.

Al di là delle visioni futuristiche, quel che accade oggi all'interno dei laboratori è che la medicina rigenerativa si configura come un'area di ricerca multidisciplinare che, per lo sviluppo dei suoi specifici obiettivi, richiede la stretta collaborazione di una pluralità di esperti nel campo delle scienze fisiche, ingegneristiche e biomediche. Nel corso del 2016, nell'ambito di una serie di workshop di giovani ricercatori realizzati sul tema: «Future of Medical Regeneration», presso l'Università di Leeds, è emerso come i futuri scienziati nel campo si percepiscano impreparati ad affrontare alcune sfide che non riguardano direttamente la loro ricerca ma più radicalmente la riflessione critica e la comprensione delle implicazioni etiche e culturali del lavoro di innovazione nell'ambito della bioscienza. Affinché lo spazio della ricerca non resti autoreferenziale, gli stessi ricercatori hanno espresso la necessità di una più stretta connessione tra la ricerca in medicina rigenerativa e le Medical Humanities, di una più forte collaborazione con gli esperti del sapere umanistico, tra cui, in particolare, bioeticisti e filosofi che dalla loro prospettiva di analisi, indagano le implicazioni etiche, culturali e sociali delle innovazioni biotecnologiche e della biomedicina. Attraverso l'ausilio delle Medical

Humanities, chi è impegnato nel campo della MR potrà comprendere meglio il contesto storico, le conseguenze a breve e lungo termine, nonché gli effetti della percezione sociale di uno scenario in rapido sviluppo. Nel corso delle ultime decadi, la ricerca in MR ha fissato il suo perno soprattutto intorno allo studio delle proprietà delle cellule staminali e del possibile sfruttamento delle stesse a fini terapeutici. Molte delle prospettive legate alla MR dipendono, infatti, dalla progressiva caratterizzazione dei meccanismi molecolari che regolano le funzioni biologiche di queste cellule. In questo ambito di ricerca, i progressi hanno sollevato numerose questioni etiche che sono ancora oggi ampiamente dibattute a livello internazionale. In primo luogo vi è la questione della liceità etica dell'utilizzo di cellule staminali embrionali umane a fini di ricerca, problema che si pone al centro di una controversia nell'ambito della quale la bioetica si è occupata soprattutto del tema dello statuto morale dell'embrione. Nella comunità scientifica si è verificata una generale polarizzazione tra chi sostiene la ricerca su cellule staminali embrionali, spesso in nome di una libertà di ricerca che deve essere priva di qualsiasi restrizione, e chi si dichiara promotore della ricerca su staminali adulte quale via privilegiata e più ricca di prospettive. Tale dibattito, sebbene fondamentale per via delle implicazioni su questioni che riguardano la sfera più intima dell'umano, quali le nozioni di persona, identità e vita, si pone al di là dello scopo del presente lavoro che nasce e si sviluppa come indagine sulle questioni etiche delle terapie cellulari connesse al tema della sperimentazione clinica e al fenomeno dell'offerta non regolamentata di terapie staminali non provate. Si farà quindi qui riferimento alla questione dell'utilizzo di cellule staminali embrionali soltanto parzialmente e senza entrare nel merito del dibattito etico e scientifico e delle sue motivazioni. È tuttavia evidente in questo senso che, complessivamente, lo sviluppo delle terapie cellulari ha rappresentato un percorso di innovazione scientifico - tecnologica e al contempo regolativa e morale.

Entrambi gli aspetti oggetto della nostra indagine sono considerati rilevanti a livello mondiale sia per le implicazioni etiche che di salute pubblica, ma riteniamo che lo siano anche per le considerazioni cui obbligano circa la necessità di ripensare il ruolo della comunità medico-scientifica e dello Stato di fronte alla vulnerabilità dei cittadini che, nel contesto dirompente dell'innovazione in medicina, si trovano sempre più spesso ad assumere il ruolo di «consumatori di opzioni terapeutiche» in un mercato privato di offerte.

Saranno dunque analizzate, nella prima e nella seconda parte, le questioni etiche relative alla sperimentazione clinica delle terapie cellulari e le possibili modalità di accesso a farmaci sperimentali non ancora approvati (c.d. uso compassionevole dei farmaci). Come è stato riconosciuto dalle più importanti società internazionali di ricerca, la sperimentazione di prodotti innovativi a base di cellule è problematica da molti punti di vista e richiede estrema cautela. Si tratta di un *unicum*, di un qualcosa che non ha precedenti; l'attuale struttura in quattro fasi degli studi clinici, è stata in origine sviluppata per testare farmaci di sintesi e potrebbe non essere adeguata alle caratteristiche di prodotti terapeutici di origine biologica quali le cellule umane. Una delle criticità maggiori per la ricerca in MR, infatti, è rappresentata proprio dalla difficoltà della traslazione dal laboratorio al paziente, *from bench to bedside*, a causa della complessità dei *living drugs* che sono organismi vivi, instabili da un punto di vista biologico, spesso non completamente prevedibili negli effetti. Tale variabilità è accresciuta dai processi manipolativi: una volta re-iniettate in vivo le cellule subiscono l'influenza del nuovo ambiente e il controllo tecnico che si può esercitare su di esse è considerevolmente minore rispetto ai farmaci tradizionali. Data la complessità e le peculiari caratteristiche dei prodotti medicinali di terapia avanzata, l'etica della ricerca traslazionale richiede considerazioni aggiuntive e anche strumenti guida specifici che possano indirizzare i professionisti ad un giusto utilizzo. Decenni di ricerche hanno prodotto alcune informazioni generali sul comportamento dei farmaci nel corpo umano, al contrario, i meccanismi di comportamento delle terapie cellulari rimangono ancora difficilmente comprensibili e, a differenza dei tradizionali prodotti di sintesi, che sono metabolizzati ed escreti dal corpo, i prodotti a base di cellule possono persistere anche per tutta la vita all'interno dell'organismo ospite.

Il rischio molto elevato associato all'utilizzo di tali trattamenti è diventato motivo di preoccupazione anche a causa del fenomeno dell'offerta di terapie non provate da cliniche private, direttamente al consumatore, al di fuori di un sistema di sperimentazione regolamentato. Le linee guida della Società Internazionale di Ricerca sulle Cellule Staminali (ISSCR) e della Società Internazionale di Terapia Cellulare (ISCT) hanno definito specifici criteri per la traslazione clinica della ricerca sulle cellule staminali identificando nelle terapie non provate un pericolo serio e reale per il pubblico. Tale aspetto sarà preso in considerazione nella terza parte di questo lavoro. Si tratta di

un fenomeno riconosciuto da tempo, in particolare negli Stati Uniti, ma che si è sviluppato sempre più a livello globale. Agli albori dello sviluppo della ricerca sulle cellule staminali, il «turismo delle cellule staminali» si riferiva a cliniche che organizzavano le loro operazioni commerciali in paesi con ambienti regolatori più permissivi, tuttavia oggi sono cresciuti anche mercati domestici, specialmente negli Stati Uniti e in Australia; le autorità competenti contrastano questa emergenza con difficoltà, in uno spazio pubblico che è caratterizzato in maniera crescente da un linguaggio polarizzato sui diritti individuali. Nell'arena in cui vengono attualmente discussi i trattamenti innovativi si riscontra, infatti, di frequente una contrapposizione tra Stato e pazienti quali «portatori di interesse» che chiedono accesso a terapie promettenti e non ancora approvate.

Il progressivo e imponente privatizzarsi delle terapie a base di cellule staminali che vengono pubblicizzate e offerte come opzioni terapeutiche, pone di fatto i pazienti nella condizione di consumatori di prodotti dai costi spesso molto elevati, privi di garanzie e dai rischi considerevoli. Come molti autori hanno evidenziato, la commercializzazione di interventi non dimostrati potrebbe essere avvenuta in parte come conseguenza della sovraesposizione mediatica sui trattamenti con cellule staminali e della confusione che questa ha ingenerato tra *hope vs hype*. Sul fenomeno delle terapie non provate, numerose autorità e istituzioni internazionali hanno assunto una posizione di forte condanna, rimarcando il fatto che le persone che si affidano a tali cliniche si trovino spesso in uno stato di forte vulnerabilità. La salvaguardia dei pazienti dall'utilizzo di terapie inefficaci e rischiose rappresenta un problema importante per le implicazioni sia etiche che di salute pubblica. L'opportunità di un'azione legislativa rigorosa per evitare la possibilità di sfruttamento della vulnerabilità appare indiscutibile, ma altrettanto importante deve essere l'impegno per aumentare la consapevolezza e il sostegno dei pazienti, per favorire le scelte migliori davanti alle crescenti possibilità della biomedicina oggi. Chi si trova in condizioni di vulnerabilità, a causa della propria condizione di malattia, dovrebbe sempre avere a disposizione tutti gli strumenti e le informazioni per decidere e, soprattutto, la sua scelta dovrebbe avvenire nello spazio di una relazione significativa in grado di attuare una tutela. Una persona vulnerabile non dovrebbe trovarsi priva di sostegno dinnanzi a una scelta in un «mercato libero» di terapie innovative. Come è stato sottolineato da diversi autori è falsa e lesiva della dignità personale l'idea che un

paziente, anche se gravemente malato o in fin di vita, non abbia niente da perdere e possa essere esposto a qualunque rischio.

Come sarà analizzato nella terza parte di questo lavoro, oggi, all'interno del discorso pubblico sulla medicina rigenerativa è diventato ipertrofico il linguaggio dei diritti, basti pensare all'aumento dei movimenti statunitensi, quali ad esempio il *Right-to-Try* (RTT), e tale considerazione apre la strada ad una riflessione più generale sul significato dei diritti dei pazienti, oggi, e sulle fondamenta degli stessi; numerosi studi e indagini continuano ad approfondire queste problematiche da differenti prospettive.

Recentemente, un gran numero di Stati negli U.S., a seguito di una grande pressione pubblica, ha approvato leggi che danno ai malati gravi, per i quali non vi siano altre opzioni terapeutiche, possibilità di accedere a farmaci sperimentali che hanno superato la fase 1 di sperimentazione. Queste leggi prevedono che il paziente possa contattare direttamente l'azienda produttrice, eludendo l'autorità competente in materia, cioè la Food And Drug Administration (FDA). Insieme ai movimenti che le supportano queste normative sono state contestate e osteggiate da numerosi bioeticisti, come anche da rappresentanti della comunità dei medici e della società civile, che leggono in esse un tentativo pericoloso di abbattere l'attuale generale sistema di regolamentazione dei processi di sperimentazione.

Come hanno opportunamente evidenziato alcuni autori, tali leggi non difendono un diritto a provare terapie sperimentali, in accordo a quanto lo slogan vorrebbe indicare, ma piuttosto un diritto a richiedere *autonomamente* l'accesso ai trattamenti. Il diritto a provare terapie sperimentali esiste di fatto nel sistema regolamentato (tramite ad esempio processi di uso compassionevole o expanded-access) ma è vincolato a specifiche condizioni a garanzia della tutela del ricevente. I movimenti *Right to Try* postulano, invece, la possibilità di eludere il filtro dell'autorità competente e ciò, in altri termini, equivale alla rinuncia di una tutela da parte della comunità scientifica. Si fa così strada l'idea radicale di una libertà di cura intesa come libera scelta autonoma di disposizione del proprio corpo non soggetta ad alcuna interferenza esterna.

I sostenitori di tali diritti invocano un «diritto all'auto-medicazione» e un «diritto di provare» ancorando le loro argomentazioni a tesi vicine ad un'etica liberale, citando ad esempio John Stuart Mill e la sua tesi dell'assoluta sovranità dell'individuo sul proprio corpo. In questo senso, lo Stato non dovrebbe in alcun modo interferire con le decisioni

sul modo in cui si sceglie di affrontare la cura o la malattia. Essi elevano l'autonomia personale alla posizione di principale direttiva del comportamento e della scelta, non soltanto nei termini di una linea guida per l'auto-deliberazione o di un principio *prima facie*, ma piuttosto nei termini di una legge morale assoluta nel rispetto della quale qualsiasi altra policy deve retrocedere. Una concezione del genere, giudica l'azione condizionante dello Stato come una forma di paternalismo regolativo e, nella sua forma più estrema, come una violazione del diritto alla salute, una violazione del diritto a «tentare di migliorare la propria condizione».

Come è stato ampiamente riconosciuto, anche all'interno della dottrina del consenso informato, l'autonomia personale perde il suo valore intrinseco in assenza di un'informazione effettiva e di una consapevolezza reale. È noto che i pazienti possono esser privi di conoscenze accurate sulle stesse terapie che stanno cercando, su cosa sia lecito aspettarsi realisticamente da un trattamento sperimentale, sulle modalità e i tempi di sviluppo di terapie efficaci e, in generale, sullo stato dell'avanzamento della scienza. Ciò rappresenta evidentemente una criticità: stabilire le modalità migliori per favorire una scelta consapevole nell'era della medicina rigenerativa è una questione che richiede ulteriori riflessioni ed indagini empiriche soprattutto in considerazione del ruolo che assumono oggi i pazienti-consumatori nell'ambiente sanitario e in un libero mercato di tecnologie biomediche. Quali standard di informazione, protezione e trasparenza devono essere garantiti?

In relazione a queste considerazioni, in particolare rispetto alla tutela della salute pubblica, sembra fondamentale aumentare l'impegno per accrescere la consapevolezza generale su quale sia il processo che porta allo sviluppo di nuovi farmaci o trattamenti e su come procede la scienza medica per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Una migliore conoscenza delle modalità con cui viene regolamentato l'accesso a terapie innovative, insieme al consolidamento della fiducia nelle istituzioni preposte al controllo, potrebbe senz'altro favorire una condizione di maggiore coesione sociale tra Stato e cittadini. Come è stato evidenziato dal sociologo Massimiano Bucchi, oggi è riconoscibile nella nostra società una forte tendenza a ricondurre nel raggio delle «scelte individuali» il controllo e la *plasmazione* del proprio corpo e del proprio benessere. Tale tendenza testimonia di un crollo del senso di comunità, ovvero della non disponibilità a delegare

ad altri alcune decisioni in nome dell'interesse collettivo nella fiducia che l'interesse collettivo sia anche il proprio.

Nell'ambito del presente lavoro, è stato realizzato uno studio pilota su un campione di popolazione italiana, per valutare il grado di conoscenza del pubblico circa il processo di sperimentazione di un farmaco, gli elementi di informazione sulle terapie a base di cellule staminali e la percezione del diritto personale ad utilizzare trattamenti non autorizzati.

I risultati dello studio, che sono discussi nella quarta parte del testo, mostrano che il campione preso in esame ha una buona conoscenza generale del processo di sviluppo di nuovi farmaci e trattamenti e un alto grado di fiducia nelle istituzioni preposte al controllo e alla regolamentazione. Al contrario, la conoscenza sulle possibilità di accesso a trattamenti sperimentali a base di cellule staminali appare scarsa, nonostante tutte le persone intervistate riferiscano di conoscere l'argomento specifico. La popolazione interpellata si distribuisce in modo omogeneo tra quelli che ritengono sia un diritto utilizzare trattamenti al di fuori di un processo regolamentato e quelli che invece ritengono che non lo sia e la percezione di tale *diritto* appare completamente indipendente dall'informazione e anche dalla fiducia nelle Istituzioni; in altri termini, sembra che una corretta informazione sui processi di sperimentazione non modifichi l'opinione sul diritto ad utilizzare trattamenti non provati. Questo dato confermerebbe quanto sostenuto da Bucchi e cioè che lo stereotipo diffuso che vuole attribuire atteggiamenti critici all'ignoranza e alla carenza di informazione non sia più uno strumento utile per comprendere i cambiamenti in atto nella nostra società. Non è infatti, secondo il sociologo, il vento della disinformazione e dell'anti-scientismo ad alimentare posizioni quali, ad esempio, quelle contro i vaccini ma è un vento che parla di una più profonda trasformazione delle concezioni di salute e di cura che deviano su posizioni sempre più individualiste. La teorizzazione e la difesa di un diritto di «self-medication» che ha acquisito già diversi sostenitori anche in ambito accademico, negli stati Uniti, ne è un esempio evidente.

L'utilizzo non sicuro, non efficace di un farmaco o di un trattamento sperimentale espone la persona a rischi non proporzionati. Il diritto di affidarsi a terapie rischiose e senza alcuna validità per alcuni si configura come un diritto, che affonda le sue radici nell'autonomia personale e nella libertà di scelta, ma lo Stato ha il dovere morale di

tutelare la salute dei cittadini anche attraverso una robusta presenza in tutti i luoghi dell'informazione e una comunicazione efficace sulle possibilità di accesso alle terapie innovative. Il fraintendimento sulla terminologia scientifica, la mancanza di consapevolezza e di informazione adeguata, insieme all'emotività propria di alcune condizioni critiche proprie della condizione di malattia, sono tutti fattori che riducono la possibilità di una libera scelta. Nei dibattiti concernenti la ricerca e l'innovazione in ambito biomedico, si sente spesso parlare di farmaci o terapie sperimentali ma frequentemente si usa la parola *sperimentale* sia per indicare farmaci o terapie in fase di sperimentazione clinica, e quindi effettivamente sperimentali, sia prodotti o approcci terapeutici non provati scientificamente. In questo senso, una comunicazione trasparente ed effettiva su come si accede alle sperimentazioni cliniche, sulle possibilità di cura disponibili e sui criteri sulla base dei quali si stabilisce l'efficacia e la sicurezza di nuove terapie, sia all'intero della relazione medico paziente che della relazione istituzione – cittadino, rappresenta un atto di trasparenza e di prevenzione. La tutela del paziente vulnerabile può essere considerata una forma di sollecitudine, intesa come propensione al sostegno e alla cura dell'altro, soprattutto in un momento storico in cui il potere della biotecnologia è mobile e agisce anche in spazi che vanno ben oltre i tradizionali luoghi degli ospedali, delle università o degli enti di ricerca, cioè gli spazi del privato, che offre direttamente al consumatore, o anche quelli dei nuovi movimenti open-access di co-produzione della conoscenza, conosciuti con il nome di Do It Yourself - DIY (cfr. DIY biology o DIY medicine)¹ che non solo tendono a livellare il terreno di scambio tra esperti e non-esperti, ma sembrano voler introdurre una nuova cultura della produzione della conoscenza e della scienza amatoriale dagli sviluppi e dalle conseguenze difficilmente prevedibili².

¹ La comunità di biologia fai-da-te (DIYbio) sta emergendo come movimento che promuove l'accesso aperto alle risorse e la partecipazione di tutti i cittadini nella produzione scientifica. Negli Stati Uniti, alcuni gruppi hanno mostrato interesse per la medicina fai-da-te come alternativa alle pratiche sanitarie consolidate, cfr. Akst J. 2013. Do-It-Yourself Medicine, *The Scientist* <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/34433/title/Do-It-Yourself-Medicine/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

² Jennifer Edwards, Richard Thomas & Robert Guilliatt. *Regenerative medicine: from the laboratory looking out*, Palgrave Communications volume. 2017; 3, 27.

1. LE TERAPIE CELLULARI: NUOVA CLASSE DI FARMACI BIOLOGICI

Sommario: 1.1 Il corpo oggetto e farmaco in medicina; 1.1.1 Le terapie cellulari: alle frontiere della biomedicina; 1.1.2 Medicina Rigenerativa: definizioni; 1.1.3 Dal laboratorio alle Medical Humanities; 1.2 Le cellule staminali: il quadro scientifico; 1.2.1 L'utilizzo clinico e la ricerca sulle staminali in Italia; 1.2.2 Standard globali per la ricerca; 1.3 Il quadro giuridico europeo; 1.3.1 I nuovi farmaci biologici: Le Terapie Avanzate; 1.3.2 Il Regolamento europeo 1234/2007; 1.3.3 Programmi di "licenza adattativa" per i medicinali; 1.3.4 Le cure compassionevoli.

1.1 Il corpo *oggetto* e *farmaco* in medicina

Un capitolo del «Trattato di biodiritto. Il Governo del corpo»³ (2011) ha per titolo «Il corpo *oggetto*» in medicina. Negli ultimi decenni, la capacità di manipolare cellule e tessuti a livello genetico e molecolare e di utilizzare i prodotti artefatti che ne derivano, a volte molto complessi per quanto riguarda il livello di sofisticazione, a scopo di ricerca e/o clinico - terapeutico, ha di fatto portato alla configurazione di un mercato in tutto simile a quello che esiste per i farmaci di sintesi.

All'interno di questo scenario mondiale, che possiede specifiche caratteristiche a livello dei singoli paesi, esiste una domanda e un'offerta di parti del corpo, di conseguenza esiste un sistema di scambio. Il sistema che oggi governa ad esempio l'utilizzo del sangue, come anche quello degli organi, rappresenta il modello più antico e meglio strutturato di *governance* di parti del corpo a fini solidali e terapeutici ed è basato sul principio, riconosciuto a livello della World Health Organization (WHO), della donazione volontaria, responsabile e gratuita. Tuttavia, nel corso del tempo, a livello mondiale, anche altre parti del corpo come tessuti, gameti, cellule o liquidi sono entrati in sistemi di relazione e scambio all'interno dei quali possono essere donati o venduti. Si tratta di un mercato biologico dove il corpo viene utilizzato "per parti separate" spesso considerate come pezzi di ricambio⁴. Il corpo è da tempo un farmaco utilizzato in medicina e si può far risalire questa modalità di utilizzo proprio alle prime

³ «Trattato di biodiritto. Il governo del corpo», diretto da S. Rodotà e P. Zattis, a cura di S. Canestrari, Giuffrè Editore, 2011.

⁴ A. Santosuosso, *Corpo e libertà. Una storia tra diritto e scienza*, Milano, Raffaello Cortina Editore, 2001.

trasfusioni di sangue dove le cellule prelevate da un soggetto umano venivano adoperate per curare una patologia.

Nel corso dei secoli il ricorso all'utilizzo di parti del corpo umano nella biomedicina è cresciuto sempre più. Oggi il termine "campione biologico" si utilizza per indicare la maggior parte dei materiali biologici di origine umana raccolti principalmente per eseguire procedure di carattere diagnostico o terapeutico. La raccolta e l'utilizzo di tale materiale solleva una serie di importanti questioni etiche, giuridiche e sociali ed è stata sviluppata, nel corso dell'ultimo decennio, una complessa regolamentazione di rango, nazionale e sovranazionale, che ne disciplina i diversi aspetti, con riferimento anche ai dati che da esso possono essere estratti⁵. La possibilità di adoperare materiale biologico come oggetto di conoscenza e come farmaco, offre sicuramente alla comunità sia una promessa di conoscenza riguardo la comprensione della natura delle patologie, sia una speranza per la potenzialità di sviluppo di nuovi approcci terapeutici. Il materiale biologico può altresì diventare fonte di profitto e i problemi legati a una possibile commercializzazione sono diventati parimenti oggetto di intenso dibattito.

La «proprietà dei tessuti», la «brevettabilità della materia vivente» e la questione dell'«essere umano come bene strumentale» sono alcune delle questioni su cui si discute da un punto di vista giuridico, filosofico ed etico. La riflessione morale sulla possibilità di commercio di parti del corpo è antica e già nell'opera di Immanuel Kant «Lezioni sull'etica» si legge: *«Il corpo costituisce la condizione assoluta per la vita [...] possiamo usare la nostra libertà solo attraverso il nostro corpo [...]. L'uomo non è proprietario di sé stesso perché ciò sarebbe contraddittorio. Nella misura in cui, infatti, egli è una persona, egli è un soggetto, cui può spettare la proprietà di altre cose. Se, invece, fosse una proprietà di se stesso egli sarebbe una cosa [...] ed è impossibile essere una persona e una cosa [...] in base a ciò non gli è consentito vendere un dente o un'altra parte di se stesso»*.⁶

Il corpo umano e le sue parti sono considerati da tutte le normative e i principali documenti internazionali come beni non commerciabili.

La «Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui

⁵ Trattato di biodiritto, *ibid.* pag. 1027.

⁶ I. Kant, *Lezioni di etica*, Roma-Bari, Laterza, 1991, 160 ss.

diritti dell'uomo e la biomedicina» del Consiglio d'Europa, nota anche come «Convenzione di Oviedo», è uno dei più autorevoli riferimenti per l'etica della biologia e della medicina e nel 2017 ha compiuto venti anni, datando la sua prima firma il 4 aprile del 1997. Obiettivo fondamentale della Convenzione, descritto già nel titolo e nell'art. 1, è «proteggere la dignità e l'identità di tutti gli esseri umani e garantire a tutti, senza discriminazioni, rispetto per la propria integrità e altri diritti e libertà fondamentali nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina».

Nella Convenzione di Oviedo si legge che: «Gli interessi e il benessere dell'essere umano devono prevalere sull'interesse esclusivo della società e della scienza». All'art. 21 è specificato: «Il corpo umano e le sue parti non devono essere, in quanto tali, fonte di profitto»⁷. Allo stesso modo, anche nell'art. 3 della «Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea» è sancito il «divieto di fare del corpo umano e delle sue parti in quanto tali una fonte di lucro».

L'articolo 21 della Convenzione di Oviedo non vieta, invece, la vendita di tessuti umani quando abbiano subito un procedimento di fabbricazione e siano stati incorporati ad un prodotto per uso medico, purché non siano venduti in quanto tali; è possibile inoltre prevedere un compenso monetario per tutti gli interventi procedurali necessari all'utilizzo che sono costituiti, ad esempio, dalle azioni di prelievo, analisi, conservazione e trasporto dei materiali.

In virtù di queste disposizioni, organi e tessuti non possono costituire fonte di profitto né per la persona dalla quale sono stati prelevati né per soggetti terzi.

Il principio del divieto di trarre profitto dal corpo umano e dalle sue parti si fonda sul rispetto dei diritti e della dignità dei donatori viventi e dei riceventi nonché sul rispetto dell'inalienabilità del corpo del donatore deceduto. Esso contribuisce a mantenere la fiducia da parte dei cittadini e la credibilità del sistema delle donazioni, e a promuovere la donazione altruistica, volontaria e non remunerata e la sicurezza e qualità del materiale biologico.

Sebbene l'enunciazione sia precisa e chiara, gli sviluppi tecnologici e scientifici che introducono le loro scoperte con modalità dirompenti, impongono che questo importante

⁷ Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina; Convenzione sui diritti dell'uomo e della biomedicina, (Oviedo, 4 aprile 1997), disponibile su <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

principio, tuttora condiviso, venga reinterpretato costantemente e applicato alle nuove problematiche che emergono all'interno della ricerca e della clinica.

A oggi, in Italia, il rigoroso quadro normativo impedisce qualsiasi forma di commercializzazione non solo di sangue e organi, ma di qualsiasi materiale biologico umano donato, inclusi i gameti. In altri Paesi Membri, tuttavia, il principio del divieto di trarre profitto dal corpo umano e dalle sue parti viene interpretato e applicato in modi diversi⁸.

Dalla firma della Convenzione di Oviedo, le modalità di utilizzo di materiale biologico sono aumentate in maniera considerevole e soprattutto è cresciuta la capacità di manipolazione del vivente: prodotti biologici a base di cellule e tessuti sempre più sofisticati vengono ideati e realizzati a gran velocità, creando spesso un vuoto di regolamentazione che chiede sollecitudine agli organismi deputati alla Regolamentazione. Come hanno ben evidenziato alcuni autori, in questa nuova fase del rapporto tra scienza e società, l'era della biotecnologia della vita, la riflessione sul corpo diventa sempre più interconnessa con l'economia, il diritto e la politica, in uno scenario in cui l'avanzamento della tecnologia ponea chi ha il compito di costruire le regole di produzione e di utilizzo di parti del vivente, una sfida considerevole. Come ha evidenziato Maria Chiara Tallacchini: «Il rischio che si corre a trasformare i materiali biologici in oggetto di compravendita e a concepirli come merci, al di fuori di un sentimento e di una espressione di solidarietà, quale si esprime ad esempio nel gesto della donazione gratuita e volontaria, è che trionfi la tendenza a far prevalere le leggi del mercato su ogni altro valore e a far divenire commerciabile ogni parte e ogni fase della nostra vita».⁹

La questione della proprietà dei tessuti e di conseguenza la definizione dello statuto legale del corpo è estremamente complessa e ben lungi dall'essere stata definitivamente risolta, in altri termini non è semplice stabilire chi sia il titolare del diritto di proprietà *sul* corpo. Ci sono diverse possibili soluzioni, da un lato si può pensare che il soggetto stesso sia proprietario della parte o del campione che è stato separato dal suo corpo, all'estremo opposto c'è invece la posizione di chi ritiene che il campione, una volta

⁸ Pirmay J-P, Vanderkelen A, Ectors N, et al. Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union. *Cell and Tissue Banking*. 2012;13(3):487-498.

⁹ Cfr. Maria Chiara Tallacchini, *Uno spazio pubblico per i tessuti umani. Oltre la dicotomia tra autonomia e proprietà*, in Rufo (a cura di), *Bioetica: scienze morali, scienza e società*, Roma, Ediesse, 2010.

donato possa diventare proprietà del ricercatore in virtù del progresso scientifico e dell'avanzamento della conoscenza.

Un'ipotesi intermedia che è stata accolta favorevolmente da molti autori è quella che suggerisce di considerare il campione biologico come patrimonio dell'intera comunità, custodito in biobanche pubbliche, quindi né proprietà dei soggetti né dei ricercatori che lo utilizzano¹⁰.

Una banca di tessuti è qualcosa di diverso dalla raccolta di campioni biologici che viene effettuata ad esempio per gli obiettivi di uno specifico progetto di ricerca.

La raccomandazione del Consiglio d'Europa n. R (94) 1¹¹ definisce la banca di tessuti umani una organizzazione «no-profit» che deve essere ufficialmente riconosciuta dalle autorità sanitarie competenti degli Stati membri, e deve garantire il trattamento, la conservazione e la distribuzione del materiale biologico¹². Una Banca Biologica, comunemente “biobanca” si definisce come una «unità di servizio senza scopo di lucro diretto, finalizzata alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano utilizzato per diagnosi, per studi sulla biodiversità e per ricerca». Le biobanche si caratterizzano per la raccolta e la conservazione di campioni di materiale biologico (i.e. sangue, siero, tessuti, DNA, ecc.) dei soggetti partecipanti insieme a dati anagrafici, genealogici e clinici. Esistono biobanche di popolazione e biobanche orientate per malattia (oncologiche, genetiche). Gli studi effettuati con materiale conservato in tali banche si basano sulla donazione volontaria di materiali e tessuti da parte dei partecipanti, e dunque necessariamente sul mantenimento della loro fiducia. Le persone interessate vengono coinvolte attivamente nella ricerca attraverso il processo del consenso informato e possono ritirarsi dallo studio in qualunque momento. Una criticità ancora non ben regolamentata in Italia riguarda il fatto che dal punto di vista giuridico non esistono leggi ben definite per le biobanche, per le quali l'unico vincolo normativo è l'autorizzazione al trattamento dei dati genetici del Garante della Privacy, che regola le informazioni connesse al campione, e non il campione biologico in quanto tale¹³.

¹⁰ Cfr. Macillotti-Izzo-Pascuzzi-Barbareschi, *La disciplina giuridica delle biobanche*, in *Patologica*, 2008, 100, 86-10.

¹¹ “Recommendation N. R (94)1 of the Committee of Ministers to member states on human tissue banks”. Consiglio d'Europa, 14 marzo 1994.

¹² Trattato di biodiritto, *op.cit.* pag. 1041.

¹³ Garante per la protezione dei dati personali. Autorizzazione n. 8/2016 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici - 15 dicembre 2016 (GU n. 303 del 29 dicembre 2016). <http://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/docweb/-/docweb-display/docweb/5803688>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Il Comitato nazionale per la Bioetica (CNB) si è a tal proposito espresso a favore della definizione tempestiva, con apposite norme giuridiche, delle responsabilità della gestione delle banche di tessuti tenendo in considerazione la distinzione fra “collezioni” di materiale biologico e relativa memorizzazione dei dati e “banche di tessuti”.

Il CNB sottolinea la necessità che ogni progetto di ricerca sia fatto oggetto di un esame indipendente sia della pertinenza scientifica che della accettabilità etica, e che si censiscano in Italia le collezioni di materiale biologico e le banche dei tessuti già oggi esistenti nelle strutture pubbliche e private con l'istituzione di un Registro Nazionale¹⁴.

1.1.1 Le terapie cellulari: alle frontiere della biomedicina

Le terapie cellulari rappresentano la fase più recente della rivoluzione biotecnologica in medicina e sono il frutto dell'innovazione scientifica nel campo della biologia e dei grandi progressi tecnologici dell'ultimo secolo¹⁵. Lo sviluppo, tutt'ora in corso, delle terapie cellulari rappresenta un percorso di innovazione scientifico- tecnologica e regolativa con forti implicazioni nella sfera morale.

La maggior parte di tali terapie sono ancora oggi sperimentali, posizionate nelle primissime fasi della ricerca, ad eccezione di pochi trattamenti che come si vedrà in seguito, grazie alle evidenze scientifiche che si sono accumulate nel tempo sono entrati a far parte della pratica clinica consolidata per la cura di specifiche malattie.

Secondo la definizione dell'American Society of Gene & Cell Therapy¹⁶, con terapia cellulare si intende «la somministrazione al paziente di cellule vive per il trattamento di una patologia». Si dice «autologa» una terapia cellulare se le cellule utilizzate sono prelevate dal paziente stesso, «eterologa» se invece provengono da un donatore. In entrambi i casi, spesso il materiale di partenza subisce una serie di manipolazioni, più o meno sostanziali e può essere utilizzato in combinazione con biomateriali e supporti

¹⁴ Comitato Nazionale per la Bioetica. Biobanche e ricerca sul materiale biologico umano. Parere del CNB su una Raccomandazione del Consiglio d'Europa e su un documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (9 giugno 2006).

¹⁵ Mount NM, Ward SJ, Kefalas P, Hyllner J. 2015 Cell-based therapy technology classifications and translational challenges. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 20150017.

¹⁶ American Society of Gene & Cell Therapy “Cell Therapy Definition”, <https://www.asgct.org/education/gene-and-cell-therapy-defined>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

artificiali, ma di questo aspetto si parlerà più in dettaglio nel paragrafo sulle terapie avanzate.

La prima terapia cellulare nella storia medica moderna è stata la trasfusione endovenosa di sangue intero da un donatore a un ricevente. Questa terapia si è resa possibile a causa dell'identificazione dei gruppi sanguigni umani da parte di Carl Landsteiner nel 1900 e, a partire dalla prima guerra mondiale, la trasfusione di sangue è diventata una pratica medica consolidata.

Il passo successivo nella terapia cellulare è avvenuto con il trapianto di midollo osseo (BMT), anche questo storicamente legato a una guerra mondiale, quando i civili furono esposti a dosi potenzialmente letali di radiazioni da bombe atomiche e al successivo uso di radiazioni nucleari¹⁷.

Queste terapie rappresentano trattamenti spesso salvavita che hanno trasformato e trasformano tutt'oggi le vite di milioni di pazienti a livello mondiale. Il trapianto di midollo osseo è diventato una pratica medica di routine per la cura di numerose patologie tra cui il cancro e le immunodeficienze primitive. L'approccio di terapia cellulare si è sviluppato sempre più con un sempre maggior numero di cellule che possono essere utilizzate con finalità terapeutiche.

La terapia cellulare autologa viene usata nella clinica per curare le ustioni alla pelle e per la riparazione della cornea¹⁸¹⁹. Ciò è stato reso possibile dalla scoperta che le cellule staminali dagli epitelii possono essere espanse in coltura. Nel caso della cornea, il trapianto è ostacolato dalla carenza di donatori, ma i trapianti di cellule autologhe hanno portato a tassi di successo superiori al 70%. Questa terapia è stata il primo prodotto di terapia cellulare a ricevere l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa²⁰.

Con l'eccezione del sangue e del midollo osseo, tutte le altre forme di terapia cellulare richiedono che le cellule del donatore siano espanse in coltura per acquisire la grande quantità necessaria per il trapianto. Inoltre, con lo sviluppo della terapia genica, gli approcci di terapia cellulare e terapia genica si sono andati sempre più amalgamando e

¹⁷ Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine, Lancet 2018; 391: 883–910.

¹⁸ Green H, *Cultured cells for the treatment of disease*. Sci. Am. 1991; 265: 96–102.

¹⁹ Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. *Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration*. N. Engl. J. Med. 2010; 363: 147–55.

²⁰ EMA, "First stem-cell therapy recommended for approval in EU", 2014, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002239.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, (Ultimo Accesso 23 Aprile, 2018).

molti pazienti oggi sono trattati con approcci combinati delle due. La modificazione genetica delle cellule staminali, in particolare, presenta numerosi vantaggi rispetto alla terapia genica convenzionale; la trasfezione genica ex vivo di cellule staminali potrebbe offrire il vantaggio di evitare la somministrazione di vettori e veicoli nell'organismo ricevente²¹.

Secondo la definizione dell'American Society of Gene & Cell Therapy²² si definisce terapia genica «l'insieme delle strategie che modificano l'espressione dei geni di una persona o riparano i geni difettosi. Ogni strategia comporta la somministrazione di un acido nucleico specifico (DNA o RNA). Gli acidi nucleici normalmente non sono assorbiti dalle cellule, quindi sono necessari trasportatori speciali, i cosiddetti *vettori* che possono essere di natura virale o non virale».

Alcune forme di gene editing sono già testate all'interno di trial clinici e recentemente tecniche di editing genomico hanno attirato molta attenzione grazie all'applicazione di sistemi innovativi quali ad esempio il sistema di editing del DNA CRISPS-Cas⁹²³. Lo scopo dell'editing genomico è modificare una mutazione che causa una patologia o disfunzione o correggere i geni difettosi nel DNA cromosomico. La modifica del genoma può essere eseguita nelle stesse cellule del paziente in vitro e le cellule modificate possono essere poi somministrate al paziente (quindi la modifica del genoma si combina con la terapia cellulare e le cellule autologhe modificate vengono utilizzate come “farmaci”). Tuttavia, è anche possibile eseguire l'editing genomico in vivo mediante la somministrazione dell'agente di modifica del genoma contenuto e trasdotto attraverso vettori virali e/o non virali. È importante evidenziare che, in questi casi, le tecniche di editing genomico potrebbero causare anche l'editing di altri geni, diversi da quello mutato. Sulla base di questa considerazione, un gruppo di scienziati ha proposto una moratoria internazionale che invoca cautela nell'utilizzo di tali metodiche e nella realizzazione di sperimentazioni cliniche²⁴. Nel 2015, la National Academy of Sciences e la National Academy of Medicine, sulla stessa impronta di precauzione e

²¹ Asahara T., Kalka C. and Isner J.M., *Stem cell therapy and gene transfer for regeneration*, Gene Therapy (2000) 7, 451–457.

²² American Society of Gene & Cell Therapy “Gene Therapy Definition”, <https://www.asgct.org/education/gene-and-cell-therapy-defined>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²³ Hsu PD, Lander ES, Zhang F. *Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering*. Cell. 2014; 157 (6):1262-1278.

²⁴ Baltimore D. et al., *A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification*, Science 348 (2015), 36-38.

cautela, hanno promosso l'istituzione di comitati multidisciplinari ed internazionali per analizzare le basi scientifiche, le implicazioni cliniche, gli aspetti etici legali e sociali delle tecnologie di editing applicate alla ricerca biomedica e alla medicina²⁵.

Secondo un'altra definizione riportata dal Glossary of NANO technology and related TERMS, si definisce terapia cellulare l'insieme di approcci terapeutici basati sull'utilizzo di cellule eucariotiche²⁶. Seguendo questa definizione, si legge che le metodologie di terapia cellulare sono basate sull'estrazione di cellule dal corpo umano, la loro coltivazione, modificazione ed il susseguente reimpianto e che tali metodi possono essere utilizzati con successo nella Medicina Rigenerativa (MR) per la rigenerazione di tessuti e organi danneggiati nel trattamento di malattie ereditarie, nel cancro, nelle malattie cardiovascolari, neurodegenerative e autoimmuni.

Il discorso sulle terapie cellulari, ad un certo punto dello sviluppo della ricerca, si è sovrapposto sempre più, fino ad essere completamente incorporato, nel più ampio concetto di MR. La MR è considerata una delle frontiere più avanzate della ricerca in campo biomedico, ed in particolare, all'utilizzo delle cellule staminali è legata la speranza di risolvere o ridurre considerevolmente gli effetti di traumi e malattie croniche di cui sono affetti milioni di individui. Come riportato da alcuni autori, tra le patologie oggetto di studio, nell'ambito delle terapie cellulari, figurano l'ischemia cerebrale, le malattie cardiovascolari, il diabete e malattie di tipo degenerativo come il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer, nonché sintomi rare, ereditarie e attualmente incurabili²⁷.

Nel caso in cui per lo sviluppo della terapia sia richiesta la donazione da parte di un altro individuo, emergono questioni importanti connesse al rischio, al consenso informato e alla volontarietà della donazione stessa.

Tali questioni sono state affrontate generalmente mediante l'istituzionalizzazione delle banche di tessuti, che possono garantire standard di sicurezza e anonimità dei donatori. Oggi esistono banche internazionali per il midollo osseo e il sangue del cordone ombelicale, ma almeno per ora, non per altri tessuti o cellule quali ad esempio

²⁵ Institute of Medicine of the National Academies. "Announcement: National Academy of Sciences and National Academy of Medicine announce initiative of human gene editing", <http://www.nationalacademies.org/hmd/Global/News%20Announcements/NAS-NAM-Human-Gene-Editing.aspx> (Accessed on 12 April 2018).

²⁶ Gage F.H., *Cell therapy*, Nature, 1998; 392: 18–24.

²⁷ Cfr. G. Boniolo e P. Maugeri, *Etica alle frontiere della biomedicina*, Mondadori, 2014, pag. 135.

le iPSCs (“induced pluripotent stem cells”), anche se tali banche sono state pensate come una possibilità reale una volta, e nel caso in cui, l'utilizzo terapeutico sia divenuto una realtà consolidata²⁸.

Quando si parla di terapia cellulare, oggi, si fa riferimento in primo luogo all'utilizzo delle cellule staminali che, per via delle loro caratteristiche e delle potenzialità terapeutiche connesse ad un loro possibile *sfruttamento*, rappresentano il perno attorno a cui ruota e si definisce il discorso sulla Medicina Rigenerativa.

Proprio la possibilità di utilizzare come mezzo terapeutico tali cellule, è stato il motivo alla base del grande interesse e dei grandi investimenti che ci sono stati a livello mondiale nel campo della ricerca²⁹. L'oggetto dell'interesse scientifico, come si vedrà in seguito, si è sviluppato sia in relazione alle staminali adulte e riprogrammate sia verso le cellule staminali di origine fetale o embrionale. Le prospettive terapeutiche legate alla MR sono strettamente dipendenti dalla progressiva scoperta e caratterizzazione dei meccanismi molecolari che regolano le funzioni biologiche delle cellule staminali e alla possibilità di controllo dei processi attraverso i quali queste possono essere indotte a esercitare una funzione di rigenerazione. Come si vedrà nel paragrafo dedicato alle cellule staminali, ad oggi, esistono pochi tipi di terapia cellulare basata sull'utilizzo di cellule staminali di cui sia stata dimostrata l'efficacia e si tratta di cellule staminali adulte. Altre applicazioni delle cellule staminali sono attualmente oggetto di studio nei trial clinici e sono stati annunciati trial clinici nell'uomo con cellule staminali embrionali³⁰.

Al di là delle differenze e delle definizioni, vi sono questioni importanti nella fase della ricerca traslazionale che devono essere affrontate e superate per fare in modo che queste terapie, attraverso il processo di sviluppo clinico, diventino disponibili per i pazienti.

Gli studi clinici in medicina rigenerativa presentano molti rischi che sono connessi al carattere fortemente innovativo dei prodotti. L'etica della ricerca traslazionale richiede considerazioni aggiuntive rispetto alla sperimentazione dei farmaci tradizionali,

²⁸ Solomon S, Pitossi F, Rao MS. *Banking on iPSC- Is it Doable and is it Worthwhile*. Stem Cell Reviews, 2015; 11(1):1-10.

²⁹ Mason C. et al., *Cell therapy industry: billion dollar global business with unlimited potential*, Regenerative Medicine, 2011; 6(3): 265-272.

³⁰ Cossu et al., *Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine*, The Lancet, 2018, Vol 39, pag. 887.

strumenti regolativi specifici e adattati alla gestione delle caratteristiche peculiari dei prodotti di origine cellulare.

Analisi recenti hanno mostrato che la maggior parte delle terapie basate su cellule sono ancora in una fase iniziale di sviluppo (fasi di sperimentazione clinica I e II focalizzate sulla dimostrazione della sicurezza e l'indicazione di efficacia) con relativamente pochi composti che hanno raggiunto le fasi successive della sperimentazione clinica e l'autorizzazione all'immissione in commercio^{31 32}.

Alla luce di questo appare evidente che il processo necessario per lo sviluppo di tali prodotti sia unico rispetto ai tradizionali modelli e, per la via della complessità, rappresenta una sfida concreta anche per chi vuole costruire degli studi clinici; come mostrano alcuni studi, la maggior parte dei trials sono realizzati da ricercatori universitari nelle università e ospedali³³. Ciononostante, come sarà in seguito dettagliato, vi sono ad oggi, a livello europeo, un numero di prodotti medicinali di terapia avanzata che sono stati approvati dall'European Medicines Agency (EMA) e hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio.

1.1.2 Medicina Rigenerativa: definizioni

Fin dall'antichità gli esseri umani hanno osservato fenomeni biologici che possono essere descritti come forme di rigenerazione. La rigenerazione è intrinsecamente collegata alla vita, l'organismo possiede un naturale potere di guarigione e rigenerazione: l'esempio classico è quello della salamandra che è capace in pochi giorni di rigenerare un arto amputato³⁴.

In generale però, i vertebrati possiedono solo limitate capacità di rigenerazione. L'osservazione e lo studio di tali processi è stata oggetto di ricerca da parte della biologia dello sviluppo fin dall'antichità. Si può far risalire infatti ad Aristotele la prima

³¹ Bisson I, Green E, Sharpe M, Herbert C, Hyllner J, Mount N, *Landscape of current and emerging cell therapy clinical trials in the UK: current status, comparison to global trends and future perspectives*. Regen. Med. 2015; 10(2):169-79.

³² Li MD, Atkins H, Bubela T, *The global landscape of stem cell clinical trials*. Regen Med. 2014 Jan; 9(1):27-39.

³³ M. Kragl, D. Knapp, E. Nacu, S. Khattak, M. Maden, H.H. Epperlein, et al. *Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration*, Nature, 460 (2009), pp. 60-65.

³⁴ *Ivi*.

descrizione scientifica di una capacità rigenerativa teorica degli organismi viventi, sostenuta da diverse osservazioni sugli animali nel suo *De generatione animalium*³⁵. In seguito, nell'era moderna, si sono susseguiti numerosi studi scientifici sui fenomeni rigenerativi tra cui quelli di Trembly, Reaumer e Spallanzani nel XVIII secolo³⁶.

All'inizio del XX secolo, nel 1901, Thomas Hunt Morgan fornì una sintesi di ciò che si sapeva sugli studi di rigenerazione e delle varie osservazioni, esperimenti e interpretazioni disponibili, come si può apprendere dalla lettura del suo libro «Regeneration» (Morgan, 1901, Sunderland, 2008)³⁷.

Alcuni autori hanno affermato che, nel contesto dell'organismo vivente, la rigenerazione e l'invecchiamento potrebbero rappresentare due facce della stessa medaglia; questa idea sarebbe supportata dall'esistenza di organismi con capacità di rigenerazione estreme, come planari e salamandre, che presentano segni trascurabili di invecchiamento, come è indicato dalla mancanza di decrementi funzionali misurabili con l'età³⁸.

In ambito biomedico, le ricerche sul trapianto e sulle caratteristiche di rigenerazione dei tessuti si sono ampiamente sovrapposte in vari modi nel corso dei secoli³⁹ ed il concetto di "medicina rigenerativa" sembra esser stato utilizzato per la prima volta alla fine del XX° secolo da William Haseltine. Egli, nel corso di una conferenza del 1999 sul lago di Como, avrebbe introdotto tale concetto nel tentativo di descrivere un campo emergente, all'interno del quale si fondevano conoscenze derivanti da diversi ambiti disciplinari: ingegneria tissutale (TE), trapianto cellulare, biologia delle cellule staminali, biomeccanica delle protesi, nanotecnologia, biochimica⁴⁰.

La prima dichiarazione prospettica viene invece attribuita a Leland Kaiser che nel 1992 affermò: «Sarà sviluppata una nuova branca della medicina che tenterà di cambiare

³⁵ Aristotle, Peck AL. Generation of animals, with an English translation by A.L. Peck. Cambridge Harvard University Press; pag. 708 disponibile su: <http://archive.org/details/generationofanim00arisuoft>, (ultimo accesso 23 aprile 2018).

³⁶ Dinsmore CE. A History of Regeneration Research: Milestones in the Evolution of a Science. Cambridge University Press; 2007, pag. 248.

³⁷ Jane Maienschein, Regenerative medicine's historical roots in regeneration, transplantation, and translation, *Developmental Biology*, Volume 358, Issue 2, 2011, Pages 278-284.

³⁸ Yun, M. H. (2015). Changes in Regenerative Capacity through Lifespan. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 25392–25432. <http://doi.org/10.3390/ijms161025392>.

³⁹ J. Maienschein, *Regenerative medicine's historical roots in regeneration, transplantation, and translation*, *Developmental Biology*, 2011; 278–284.

⁴⁰ *Ibidem*.

il corso delle malattie croniche e in molti casi sarà in grado di rigenerare organi indeboliti e non funzionanti⁴¹»

Successivamente, l'utilizzo del termine si è diffuso ampiamente fino a diventare un termine comune, un concetto al di sotto del quale vengono ricondotte le più diverse idee, sia nelle trattazioni della letteratura scientifica che nel discorso pubblico: digitando sul motore di ricerca Google la parola chiave “medicina rigenerativa” escono fuori 185.000 risultati nei quali la definizione è associata a numerose e diverse questioni che vanno dalla ricerca con le cellule staminali alla cura della calvizie, dalla chirurgia estetica allo sport fino alla filosofia *transumanista*, per citarne alcuni⁴².

Non esiste tuttavia una definizione legale di MR in nessun documento a carattere di legge, la definizione varia da autore ad autore e il suo significato sembra assumere piuttosto una forma fluida che evolve e si modella nel tempo e nei diversi contesti di applicazione.

Di seguito alcune definizioni di Medicina Rigenerativa riportate da dizionari medici: «Un campo nascente e all'avanguardia – una definizione che indica un tipo di medicina avanzata – descritto come la creazione di tessuti che forniscono, riparano, sostituiscono o ripristinano strutture e funzioni assenti o persi a causa di difetti congeniti, invecchiamento, malattie o danni»⁴³; «l'uso di cellule staminali per curare malattie causate dalla perdita o dalla degenerazione di cellule in organi vitali come cervello, cuore o reni»⁴⁴.

Secondo un report del U.S. National Institute of Health: «La medicina rigenerativa è il processo di creazione di tessuti viventi e funzionali per riparare o sostituire le funzioni di tessuti o di organi persi a causa di età, malattie, danni o difetti congeniti. Questo campo promette la possibilità di rigenerare i tessuti e gli organi danneggiati nel corpo stimolando gli organi, precedentemente insanabili, a guarire sé stessi. La medicina rigenerativa consente, inoltre, agli scienziati di coltivare tessuti e organi in laboratorio e di impiantarli in modo sicuro quando il corpo non è capace di guarire da solo. È importante sottolineare che la medicina rigenerativa ha il potenziale per risolvere il

⁴¹ Kaiser LR. *The future of multihospital systems*. Top Health Care Financ. 1992; 18 (4):32–45.

⁴² Ricerca effettuata in data 12 aprile 2018.

⁴³ Segen's Medical Dictionary, © 2012 Farlex, Inc. All rights reserved.

⁴⁴ Medical Dictionary, © 2009 Farlex and Partners.

problema della carenza di disponibilità di organi, ottenuti attraverso la donazione, rispetto al numero di pazienti che richiedono trapianti salvavita»⁴⁵.

Nello stesso report si afferma che attraverso la messa a disposizione di tessuti e organi sani e funzionali, la medicina rigenerativa migliorerà la qualità della vita delle persone e sono fornite le seguenti immagini:

- i. Immagina un mondo in cui non ci sia carenza di organi da donatore, in cui chi ha subito una lesione del midollo spinale possa camminare e dove i cuori indeboliti vengano sostituiti. Questa è la promessa a lungo termine della medicina rigenerativa, un campo in rapido sviluppo che ha la possibilità di trasformare completamente il trattamento della malattia umana, attraverso lo sviluppo di terapie innovative che offrono un recupero più rapido e completo e con un numero significativamente minore di effetti collaterali o rischio di complicanze;
- ii. Le isole pancreatiche produttrici di insulina potrebbero essere rigenerate nel corpo o cresciute in laboratorio e impiantate, creando il potenziale per una cura per il diabete;
- iii. Tessuti ingegnerizzati potranno essere disponibili per riparare il cuore danneggiato da attacco cardiaco o malattia;
- iv. La scienza dei materiali lavora in stretta sinergia alla medicina rigenerativa in quanto può realizzare biomateriali "intelligenti" che partecipano attivamente alla formazione dei tessuti funzionali⁴⁶.

Nel corso degli ultimi secoli la medicina ha raggiunto traguardi molto importanti, basti pensare all'impatto della terapia antibiotica, dell'anestesia o dei principi della sterilizzazione. Tuttavia, ci sono ancora molte patologie a carico degli organi e dei tessuti che non possono essere trattate preservando gli organi stessi ma richiedono la resezione delle parti lese, la riparazione con tessuti autologhi o anche la sostituzione con allotrapianti⁴⁷. L'epidemia globale di malattie degenerative croniche, inoltre, rappresenta

⁴⁵ Cfr. National Institutes of Health (NIH) "Regenerative Medicine" traduzione dell'autore, <https://report.nih.gov/nihfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=62>, (Ultimo accesso, 12 April 2018).

⁴⁶ *Ibid.*

⁴⁷ Yun, M. H., *Changes in Regenerative Capacity through Lifespan*, International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(10), 25392–25432.

un onere crescente a carico di tutti i sistemi sanitari. La medicina rigenerativa viene proposta come il punto di evoluzione delle scienze mediche dalla palliazione tradizionale, che attenua i sintomi, alla terapia volta a curare la causa della malattia. Le cellule staminali naturali o ingegnerizzate sono considerate i prodotti utili per realizzare un regime di terapia rigenerativa⁴⁸.

In particolare nelle ultime decadi, a cavallo tra la medicina dei trapianti e le altre discipline biomediche, si è fatta sempre più strada l'idea che la capacità rigenerativa delle cellule staminali potesse essere sfruttata per ottenere il recupero permanente di tessuti e organi. Il leitmotiv della MR è che attraverso le cellule staminali estrapolate, coltivate e poi re-infuse nel corpo si possa davvero rigenerare l'organismo: "Imparando i trucchi più profondi delle specie modello esistenti, che dimostrano chiaramente che una rigenerazione perfetta per tutta la durata della vita adulta è possibile per gli animali complessi, alla fine rivoluzioneremo il concetto di salute e trattamento delle malattie"⁴⁹
50.

Il passo teorico successivo che segue queste considerazioni è che se davvero si riuscisse a rigenerare i tessuti e gli organi del corpo, a mano a mano che questi si corrompono, si potrebbe fermare il processo di invecchiamento.

Nel percorso ideologico connesso ad una indagine sul futuro della medicina rigenerativa, tuttavia, è facile imbattersi in idee che appartengono al movimento cosiddetto del *transumanesimo*⁵¹. Per i sostenitori di questa corrente di pensiero, infatti, grazie alla medicina rigenerativa e allo sfruttamento delle potenzialità delle cellule staminali, si ripresenta nel nuovo millennio il vecchio sogno degli alchimisti (de Grey, 2016).

⁴⁸ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on "setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells", available at <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

⁴⁹ Bisson I, Green E, Sharpe M, Herbert C, Hyllner J, Mount N, *Landscape of current and emerging cell therapy clinical trials in the UK: current status, comparison to global trends and future perspectives*. Regen Med, 2015; 10(2):169-79.

⁵⁰ Li MD, Atkins H, Bubela T, Regen Med, *The global landscape of stem cell clinical trials*. 2014, Jan; 9(1):27-39.

⁵¹ Il «transumanesimo» è stato definito come «un movimento culturale, intellettuale e scientifico, che afferma il dovere morale di migliorare le capacità fisiche e cognitive della specie umana e di applicare le nuove tecnologie all'uomo, affinché si possano eliminare aspetti non desiderati e non necessari della condizione umana come la sofferenza, la malattia, l'invecchiamento, e persino, l'essere mortali», cfr. E. Postigo Solana *Transumanesimo e postumano: principi teorici e implicazioni bioetiche*, Medicina e Morale 2009/2: 267-282.

Nick Bostrom, uno dei teorici e Presidente della «World Transhumanist Association (WTA)», afferma che il transumanesimo rappresenta un nuovo paradigma sul futuro dell'uomo, che raduna scienziati che provengono da diverse aree (Intelligenza Artificiale, Neurologia, Nanotecnologia e altri ricercatori in biotecnologia applicata), filosofi e uomini di cultura con lo stesso obiettivo: alterare, migliorare la natura umana e prolungare la sua esistenza. Secondo gli autori transumanisti ci troveremo in un momento speciale in cui l'uomo *technologicus* sarebbe in grado di cambiare la sua natura mediante la biotecnologia e altri mezzi, e orientarla verso una nuova specie postumana più perfetta. Bostrom considera che il crescente sviluppo di ambiti della scienza quali la medicina anti-invecchiamento, l'ingegneria genetica, l'intelligenza artificiale, la nanotecnologia, la criogenizzazione, ecc. mostrano come ci siano sufficienti ragioni scientifiche per pensare che l'ipotesi di lavoro possa arrivare ad avverarsi. I transumanisti sostengono il diritto morale di utilizzare metodi tecnologici, da parte di coloro che lo vogliano, per espandere le proprie capacità fisiche ed intellettuali e per aumentare il livello di controllo sulla propria vita. Aspirano ad una crescita personale ben al di là delle limitazioni biologiche a cui è legato l'uomo odierno⁵².

Come è evidente, le tecnologie innovative di medicina rigenerativa sollevano diverse questioni etiche sia nell'immediato che nel lungo termine, se si considera che negli obiettivi complessivi di un tale paradigma si aprono necessariamente tutte le problematiche riguardanti il confine tra trattamento medico-terapeutico e procedura di *enhancement*⁵³.

La medicina rigenerativa è ampia, complessa, sfumata e con grandi potenzialità di innovazione. Solleva questioni etiche riguardo alla sperimentazione clinica sui soggetti, al significato degli obiettivi che persegue nonché al rapporto tra uso della tecnologia e natura umana. Come ha affermato Stefano Rodotà, il destino del genere umano appare sempre più affidato a scienza e tecnica, che lo immergono nella storia, lo liberano

⁵² *Ibid.*

⁵³ Sul concetto di *enhancement* si veda: A. G. Spagnolo, F. Giglio, "Oltre l'Human Enhancement: i limiti del Transumanesimo" in A. Marturano (a cura di) in "Il Corpo Digitale: natura, informazione, merce", G. Giappichelli Editore, Torino 2010; "Lo human enhancement" F. Gigli, Enciclopedia de Bioética, disponibile su <http://www.enciclopedia-de-bioetica.com/index.php/todas-las-vozes/182-lo-human-enhancement>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018); Stephan Kampowski e Dino Moltisanti, "Migliorare l'uomo? La sfida etica dell'enhancement", Cantagalli, Siena, 2011.

progressivamente da caso e necessità, fino a prendere congedo dalla natura⁵⁴. Intorno al corpo di ciascuno si addensano le possibilità incessantemente offerte dall'innovazione bio-tecnologica. Il corpo viene potenziato, proiettato in spazi temporali che si vogliono far coincidere con l'immortalità. È certo che l'intreccio tra corpo, scienza e tecnologia si fa così profondo che un riferimento al post-umano appare legittimo. Il mondo si interroga non solo intorno alla misura di artificialità ammissibile ma più in generale sul senso profondo di un intrecciarsi sempre più intenso di biologia e tecnologia, sul post-umano. «Come un pioniere, l'uomo sposta i propri confini sempre più in là, si allontana sempre più da sé stesso; si *trascende* sempre di più – e anche se non s'involta in una regione sovranaturale, tuttavia, poiché varca i limiti congeniti della sua natura, passa in una sfera che non è più naturale, nel regno dell'ibrido e dell'artificiale⁵⁵». Siamo in presenza di uno spostamento infinito della soglia verso un oltre e, naturalmente, in questo contesto si sollevano tutti gli interrogativi sull'ammissibilità etica, sui confini, sui criteri di giudizio.

Nel 2015, il «Symposium on the Comparative Biology of Tissue Repair, Regeneration and Aging» che si è svolto dal 26 giugno al 28 giugno 2015 presso il MDI Biological Laboratory di Salisbury Cove, nel Maine, ha riunito un gruppo eterogeneo di biologi con un interesse comune e cioè studiare il motivo per cui la capacità rigenerativa varia tra specie animale, perché sia progressivamente persa con la senescenza e in generale le direzioni verso cui dovrebbero essere orientati gli studi di medicina rigenerativa. Il risultato della discussione è stato che per realizzare tutto il potenziale applicativo di tale approccio c'è bisogno di una comprensione più profonda della biologia. A detta degli esperti, le cellule staminali sono state invocate come il Sacro Graal per curare tutto, dalle malattie cardiache alla distrofia muscolare, ai disturbi neurologici e si è verificata una forte spinta all'utilizzo ma senza una profonda comprensione della biologia. L'approccio delle terapie con cellule staminali ai problemi cardiologici, ad esempio, si è dimostrato ampiamente inferiore alle aspettative e la comprensione di alcuni fattori cruciali, come l'influenza del microambiente sul comportamento delle cellule, sarà fondamentale per rivelare il vero potenziale delle cellule staminali nella terapia: «Potremmo non essere in grado di dichiarare il giorno in

⁵⁴ S. Rodotà, *Il diritto di avere diritti*, Edizioni Laterza, 2016.

⁵⁵ *Ibid.*

cui la terapia rigenerativa sarà un successo completo; si tratterà di un processo graduale fatto di piccole vittorie»⁵⁶.

Alcuni autori ritengono che seppure terapia cellulare e genica e medicina rigenerativa nel corso del tempo siano stati sempre più sovrapposti concettualmente, essi rappresentano in realtà due entità differenti e distinte. Mentre infatti la medicina rigenerativa è simile ad una specialità medica, ed in quanto tale può essere realizzata utilizzando diversi approcci e strumenti tra cui farmaci biologici, biomateriali, dispositivi medici e anche la terapia cellulare e genica, queste ultime rappresentano l'applicazione terapeutica di cellule o materiale genetico per modificare le cellule di un paziente (*in vivo* oppure *ex vivo*). Mentre alcune terapie cellulari o geniche sono rigenerative nel loro meccanismo di azione, ad esempio Holoclar⁵⁷ (Chiesi, IT; per rigenerare l'epitelio della cornea utilizzando cellule staminali adulte) la grande maggioranza non lo sono. Quindi la medicina rigenerativa e la terapia genica e cellulare divergono sempre più per quanto riguarda le indicazioni mediche e gli approcci. La terapia cellulare e genica si è sviluppata sempre più fino a includere applicazioni in oncologia e immunologia, con prodotti approvati, secondo la normativa vigente, quali ad esempio Glybera⁵⁸ di UniQure (terapia genica *ex vivo* per carenza di lipoproteina lipasi) e Strimvelis⁵⁹ di GSK (terapia genica *ex vivo* per la sindrome da immunodeficienza combinata da adenosina deaminasi-grave [ADA-SCID]) e moltissimi studi clinici *non rigenerativi* in corso⁶⁰.

Sia la medicina rigenerativa che la terapia cellulare e genica offrono grandi opportunità ma secondo gli autori, non si tratta di termini intercambiabili; bisogna dunque mantenere ben netta questa differenza perché una sovrapposizione potrebbe ingenerare confusione tra politici, regolatori, investitori nonché pazienti e pubblico. Le

⁵⁶ Mordacci R., "Medicine as a Practice and the Ethics of Illness", in A.T. Tymieniecka, E. Agazzi (eds.), "Analecta Husserliana", 72, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, pp. 117-131.

⁵⁷ EMA, "Holoclar, *ex vivo* expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells", http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002450/human_med_001844.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁵⁸ EMA, "Glybera, alipogene tiparvovec", http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁵⁹ EMA, "Strimvelis autologous CD34+ enriched cell fraction that contains CD34+ cells transduced with retroviral vector that encodes for the human ADA cDNA sequence", http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003854/human_med_001985.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁶⁰ Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. *Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives*. Journal of Market Access & Health Policy. 2016; 4:10.

terapie cellulari e geniche sono ancora all'inizio del loro sviluppo e predire i possibili sviluppi è molto difficile. Il potenziale di entrambe, così come della medicina rigenerativa nel complesso, sarà realizzato nel corso di decenni; avranno un impatto diverso ma entrambe potranno cambiare il volto della medicina⁶¹.

In generale, come è stato evidenziato da un'analisi sui diversi database di riferimento, il numero di studi clinici di medicina rigenerativa è relativamente basso. Una ricerca su ClinicalTrials.gov effettuata a giugno 2017 (utilizzando il termine di ricerca "medicina rigenerativa") ha identificato 265 studi registrati. Circa la metà di questi risultavano ancora aperti (in fase di preparazione o in fase di reclutamento) e l'altra metà completati. Altri 20 trial sono indicati come aventi "stato sconosciuto". In confronto, una ricerca simile per "adalimumab", una terapia biologica ampiamente utilizzata che condivide alcune caratteristiche con la medicina rigenerativa, mostra più di 500 risultati. Interrogando lo stesso database con la parola chiave "terapia cellulare", sono elencati oltre 36.328 trial. Di questi, ad esempio, 42 trial sono elencati per "distrofia muscolare" e 81 per "fibrosi cistica". Molti studi di terapia cellulare non descrivono affatto l'uso delle cellule; di quelli rimanenti, molti soddisfano le caratteristiche delle terapie cellulari non provate (ad esempio, logica poco chiara per l'efficacia, dati insufficienti da studi in vitro, studi sugli animali e studi sulla sicurezza nell'uomo, informazioni inadeguate sul consenso dei pazienti e metodi di somministrazione). Secondo gli stessi autori, molti di questi studi mancano di pubblicazioni di supporto e quindi non possono essere considerati alla stregua di rigorosi studi esclusivamente in virtù della loro presenza nel database. Questa situazione richiede la creazione urgente di un nuovo registro apposito, in cui gli studi siano sottoposti a revisione paritaria e curati per garantire un elevato standard clinico⁶².

⁶¹ Institute of Medicine of the National Academies. "Announcement: National Academy of Sciences and National Academy of Medicine announce initiative of human gene editing". <http://www.nationalacademies.org/hmd/Global/News%20Announcements/NAS-NAM-Human-Gene-Editing.aspx> (Accessed on 12 April 2018).

⁶² Cossu G. et al., *Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine*, The Lancet, Volume 391, Issue 10123: 883 – 910

1.1.3 Dal laboratorio alle Medical Humanities

Nel corso del 2016, nell'ambito di una serie di workshop sul tema: «Futures of Medical Regeneration» realizzati presso l'Università di Leeds è stato trattato in una prospettiva globale il tema della medicina rigenerativa. Una questione importante che è emersa da questi incontri, è la consapevolezza da parte degli stessi ricercatori impegnati in questo campo, della mancanza di una cultura storica, etica e filosofica che invece appare fondamentale per comprendere il contesto più ampio della ricerca e per il successo nello sviluppo di nuove terapie. Per molti ricercatori impegnati nel contesto della medicina rigenerativa potrebbe non esserci stata alcuna formazione in storia medica, etica o filosofia. Tali argomenti potrebbero non essere considerati importanti in quanto non vengono utilizzati direttamente per formare le capacità necessarie per lo svolgimento della ricerca dopo il dottorato. Ma questa carenza appare problematica se si considera da una prospettiva più ampia la traslazione clinica della ricerca *from bench to bedside*. Mentre si lavora in laboratorio, infatti, è possibile che si perda di vista il modo in cui la ricerca verrà utilizzata nel mondo reale e come potrebbe essere percepita da un pubblico non specializzato. Una maggiore comprensione del significato e delle implicazioni etiche, politiche e sociali della ricerca acquisita attraverso una stretta collaborazione con gli studiosi delle scienze umanistiche potrebbe essere molto utile per affrontare queste eventuali lacune nella conoscenza. Conoscere la storia della medicina, il significato della sperimentazione clinica e della regolamentazione così come essa è stata messa in atto nel corso del tempo, i principi di etica codificati nei documenti e nelle normative a livello internazionale è importante per qualunque ricercatore ma è fondamentale, oggi, per chi è impegnato nelle biotecnologie della vita. I progressi e gli sviluppi in settori quali, ad esempio, la cibernetica, la robotica e la rigenerazione hanno il potenziale per cambiare molti aspetti della società; è bene che le implicazioni di questa ricerca siano esaminate preventivamente e non a posteriori.

Tale riflessione è già stata sviluppata da numerosi studiosi in filosofia, basti pensare, ad esempio, alle discussioni sullo “Human Enhancement”⁶³ sviluppate da Julian

⁶³ Cfr. *supra* 53.

Savulescu e Nick Bostrom⁶⁴ o al concetto sviluppato da Jérôme Goffette di *antropotecnica* (una distinzione tra "riparazione" medica e potenziamento) (Goffette, 2015)⁶⁵.

Per consentire che le implicazioni sociali, economiche e culturali dei progressi scientifici siano discusse prima che diventino una realtà, gli scienziati del laboratorio devono essere attivamente connessi alla più ampia comunità accademica; l'unico modo per sviluppare una cultura del progresso biotecnologico nelle scienze della vita è il dialogo costante tra le diverse discipline. Gli stessi autori al termine del forum hanno espresso in un report: *“Riteniamo che relazioni più strette tra la medicina rigenerativa e le discipline umanistiche consentirebbero ai ricercatori di comprendere meglio il contesto storico, le implicazioni etiche e la percezione pubblica di questo campo in rapido sviluppo. Questo dialogo possiede anche il potenziale di influenzare le decisioni in merito alla ricerca, migliorare la comunicazione tra ricercatori, operatori sanitari e pubblico; l'impegno con le discipline umanistiche ha il potenziale per guidare lo sviluppo accademico [...]. Forse la ragione più importante per incoraggiare questa collaborazione è contribuire a renderle una normalità. La ricerca in medicina rigenerativa non dovrebbe rimanere isolata, poiché il suo obiettivo è quello di fornire benefici per i pazienti. Incoraggiare la collaborazione tra coloro che ricercano gli effetti culturali, sociali ed etici della ricerca e gli scienziati impegnati nei laboratori contribuirebbe a portare avanti la ricerca in un modo che è utile per la società”*⁶⁶.

1.2 Le cellule staminali: il quadro scientifico

⁶⁴ Cfr. Norman Daniels, Can Anyone Really Be Talking About Ethically Modifying Human Nature? In: Julian Savulescu e Nick Bostrom (a cura di), *Human enhancement*, Oxford University Press, Oxford 2013, pp. 25-42 (pag. 33).

⁶⁵ Jérôme Goffette. *Naissance de l'antropotechnie. De la médecine au modelage de l'humain*. Paris: Vrin, 2008 192 p.

⁶⁶ Jennifer Edwards, Richard Thomas & Robert Guillatt, *Regenerative medicine: from the laboratory looking out*, Palgrave Communications volume 3, 27 (2017).

La biologia dello sviluppo ha cominciato a introdurre l'idea di cellula staminale già agli inizi del XX° secolo. In seguito, con l'avanzare della conoscenza e delle possibilità offerte dalla tecnologia, le staminali sono diventate uno degli argomenti più studiati dalla biologia contemporanea e uno dei temi di ricerca più avanzati delle scienze della vita nel nuovo millennio, in particolare per il grande potenziale applicativo in medicina rigenerativa. Come precedentemente già menzionato, è opinione molto diffusa e condivisa che una profonda conoscenza della biologia delle cellule staminali possa contribuire a trasformare il futuro della medicina e più in generale dell'approccio alla salute umana. Le cellule staminali sono presenti in ogni organismo e costituiscono la radice da cui si genera l'individuo a partire dal momento della fecondazione e poi lungo il corso di tutta la vita. La prima cellula "staminale per eccellenza" da cui deriva tutto l'individuo è lo zigote, prodotto dell'unione tra lo spermatozoo e la cellula uovo⁶⁷. Con il procedere dello sviluppo embrionale e fetale, il numero di cellule staminali si riduce e nell'individuo adulto queste sono presenti solo in alcuni specifici tessuti.

L'etimologia della parola proviene dal latino *stamen-mīnis* «stame, filo» (inteso qui come principio germinale e costitutivo di organismi viventi). In biologia cellula staminale diventa la denominazione delle singole cellule capostipiti di una discendenza, ed in genere sinonimo di cellula stipite⁶⁸. Si tratta di cellule primitive, ossia non specializzate, che possiedono la capacità unica di rinnovare sé stesse, producendo, attraverso la duplicazione cellulare per divisione, cellule figlie identiche (*self-renewal*) e, nello stesso tempo, cellule derivate capaci di differenziarsi (*differentiate*) in uno dei circa 200 tipi cellulari che compongono un organismo. Una prima grande divisione concettuale che si adopera per distinguere le cellule staminali è quella tra staminali embrionali (ESCs) e staminali adulte (ASCs). Queste ultime sono dette anche somatiche (dal greco "soma" ovvero "corpo").

Le staminali embrionali sono ricavate dalle cellule interne di una blastocisti e a differenza delle staminali adulte che vengono studiate da quasi 50 anni, le cellule

⁶⁷ Zeuner A, Palio E. "Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica". Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/1), pag. 6, http://old.iss.it/binary/publ/cont/Dispensa_11_1_web.pdf. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁶⁸ Treccani, vocabolario, alla voce "staminale" <http://www.treccani.it/vocabolario/staminale1/>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

embrionali di topo sono state identificate e caratterizzate all'inizio degli anni '80 mentre le prime linee di cellule umane ESCs sono state derivate nel 1998⁶⁹.

Le cellule staminali sono capaci di auto-rinnovarsi attraverso la divisione cellulare e di specializzarsi, cioè diventare cellule di tessuti o di organi specifici con funzioni particolari. Quest'ultima proprietà viene definita «potenza» e può essere presente a diversi livelli. Il livello massimo è la *totipotenza*: a questo livello una cellula staminale può dare origine a un intero organismo. I livelli intermedi sono detti *pluripotenza* e *multipotenza*: se la cellula può specializzarsi rispettivamente in tutti o in alcuni dei tipi cellulari che costituiscono l'organismo. Il livello minimo è detto di *unipotenza*, quando la cellula può trasformarsi in una sola specie cellulare tipica di un tessuto.

Le cellule staminali embrionali sono totipotenti (a livello dello zigote) o pluripotenti (a livello della blastocisti), quindi in teoria possono essere indotte a diventare cellule di qualsiasi tessuto umano, ad esempio cellule del fegato, del cuore, delle ossa, del cervello. Le staminali adulte non specializzate si trovano in alcuni specifici tessuti e si riproducono giornalmente: nel corpo umano 200 miliardi di globuli rossi sono generati ogni giorno da cellule staminali emopoietiche e anche a livello dell'epidermide avvengono continui processi di morte e sostituzione cellulare.

Il termine cellula staminale, inizia ad essere utilizzato all'inizio del XIX secolo nel contesto degli studi della biologia. Ernest Haeckel (1834-1919) analizzando lo sviluppo embrionale degli animali, alla luce delle nuove proposte di Charles Darwin, sostenne l'esistenza di una originale "Stammzell". Nel 1908, l'istologo russo Alexander Maximov propose il termine "staminali" per designare singole cellule che danno origine ad una discendenza cellulare, nell'ambito del congresso della società di ematologia a Berlino, durante il quale venne anche postulata l'esistenza delle staminali ematopoietiche. La prova sperimentale dell'esistenza di cellule staminali nell'uomo avviene nel corso degli anni Cinquanta dell'ultimo secolo, con il lavoro di alcuni ricercatori canadesi della McGill University (Montreal, Quebec, Canada). A partire da questi lavori si susseguirono una serie di sviluppi nella teoria e iniziarono le prime applicazioni terapeutiche di cellule staminali adulte (come è stato in precedenza osservato a proposito dello sviluppo dei trapianti di midollo osseo).

⁶⁹ Coffman J.A. et al., *Comparative biology of tissue repair, regeneration and aging*, npj Regenerative Medicine (2016) 1, 16003. doi:10.1038/npjregenmed.2016.3.

Nel 1981 Martin Evans, Matthew Kaufman e Gail R. Martin isolarono la prima linea di cellule staminali embrionali di topo, dalla massa cellulare interna della blastocisti. L'origine del termine "cellule staminali embrionali" è attribuito proprio a Gail Martin. A partire da questo momento in poi, la ricerca scientifica ha continuato a svilupparsi a ritmi molto veloci. Nel 1998, presso l'Università del Wisconsin, James Thomson isolò per la prima volta cellule staminali embrionali umane, riuscendo a generare linee cellulari stabili nel tempo; il 6 novembre 1998, la rivista scientifica *Science* pubblicò tale ricerca con un articolo intitolato: "Linee di cellule staminali embrionali derivate da blastocisti umane".

Un passaggio considerato epocale nella ricerca sulle cellule staminali è rappresentato dagli studi sulle cellule pluripotenti indotte (iPSC). Tali cellule sono state ottenute dal gruppo di Shinya Yamanaka a Kyoto prima nel topo poi nell'uomo, rispettivamente nel 2006 e nel 2007, grazie all'espressione di quattro geni specifici e praticando la transfezione con un virus⁷⁰.

Il gruppo di Yamanaka è infatti riuscito ad inserire nei fibroblasti alcuni geni che li hanno portati ad esprimere caratteristiche proprie delle ESCs. Da questa scoperta, le tecniche di riprogrammazione sono diventate sempre più specializzate; nel 2008 lo stesso gruppo di ricerca ha pubblicato un articolo su *Science* in cui è descritta la generazione di cellule staminali pluripotenti da fegato e stomaco di topo adulto. Nel 2009 alcuni ricercatori statunitensi dichiarano che la produzione di iPSCs paziente-specifiche sarà la soluzione definitiva di tutte le difficoltà nell'ambito della medicina rigenerativa. Ulteriori lavori hanno poi dimostrato la possibilità di ottenere cellule pluripotenti indotte senza l'impiego di vettori virali⁷¹.

Nel 2012 Yamanaka viene insignito del Premio Nobel per la Medicina, assieme a John Gurdon, per il lavoro sulle iPSCs. Nella motivazione per l'assegnazione del premio si legge: «*The Nobel Prize recognizes two scientists who discovered that mature, specialised cells can be reprogrammed to become immature cells capable of developing*

⁷⁰ K. Takahashi e S. Yamanaka, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*, in «*Cell*», (2006), 4, pp. 663-76; K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda e S. Yamanaka, *Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors*, in «*Cell*», (2007), 5, pp. 861-72.

⁷¹ Warren L, Ni Y, Wang J, Guo X. *Feeder-Free Derivation of Human Induced Pluripotent Stem Cells with Messenger RNA*. *Scientific Reports*. 2012; 2: 657.

*into all tissues of the body. Their findings have revolutionized our understanding of how cells and organ develop*⁷²».

Oltre alle cellule pluripotenti, native o indotte, sono state studiate anche le cellule staminali cosiddette adulte, o somatiche, che hanno già percorso una prima parte del processo di differenziamento, ma hanno ancora la possibilità di differenziarsi in un numero limitato di cellule. Questo tipo di staminali viene estratto direttamente dai tessuti dell'organismo adulto, senza necessità quindi della distruzione di embrioni.

Tra le staminali adulte, oltre alle già citate staminali ematopoietiche e alle cellule staminali della pelle, nell'ambito della ricerca sono state utilizzate anche le cellule staminali mesenchimali (dette anche stromali) che possono essere prelevate da diversi tessuti (sangue del cordone ombelicale, tessuto adiposo, midollo osseo).

La terapia cellulare con cellule staminali ematopoietiche ed epiteliali è quella che ad oggi ha mostrato la percentuale più alta di successo.

Fino ad oggi, quasi tutti gli studi clinici sulla terapia cellulare sono stati condotti con cellule staminali o progenitrici (compreso il sangue del cordone ombelicale), isolate dal tessuto del paziente o del donatore. Tuttavia è stato già previsto che, in futuro, verrà effettuato un numero crescente di studi con cellule o tessuti differenziati derivati da cellule staminali embrionali (ESCs) o cellule staminali pluripotenti indotte riprogrammate (iPSC)⁷³.

Sebbene molte ricerche precliniche utilizzino le iPSC, solo una sperimentazione clinica è stata effettuata sui pazienti; il processo è iniziato ed è stato interrotto in Giappone a causa di problemi relativi alla stabilità genetica delle linee cellulari utilizzate e a problemi legati alla normativa⁷⁴.

Come ha riportato nel 2016 la «Lancet Commission on Stem Cells and Regenerative Medicine» analizzando le criticità e le prospettive della ricerca sulle staminali, per decenni la terapia con tali cellule è stata circoscritta al trapianto di midollo osseo per le malattie ematologiche e al trapianto di epidermide soprattutto per curare le ustioni. Negli ultimi 10 anni si è verificata una crescita esponenziale nelle terapie sperimentali: definite complessivamente come approcci di medicina rigenerativa queste sono entrate nell'arena

⁷² The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012, Nobelprice.org., https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/press.html, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁷³ Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine, Lancet 2018; 391: 883–910.

⁷⁴ Garber K. *RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells*. Nat Biotechnol 2015; 33: 890–91.

clinica. I risultati variano dai casi di efficacia clinica inequivocabile per malattie precedentemente incurabili a, molto più frequentemente, sperimentazioni che mostrano un effetto modesto o nullo⁷⁵.

Nonostante il numero relativamente basso di successi clinici, la fiducia per le potenziali ricadute e per le implicazioni mediche di questo campo di ricerca rimane grande. Come è stato riconosciuto però, l'entusiasmo generale, veicolato anche dalle narrazioni dei media, ha generato un importante divario tra le aspettative delle persone che sperano nella disponibilità di nuove terapie e la effettiva difficoltà e complessità di traslazione delle tecnologie rigenerative in pratica clinica.

La Commissione Lancet ha delineato in un report le varie criticità di questo ambito di ricerca, proponendo una soluzione basata su una strategia coordinata e radicata su quattro fondamentali pilastri di azione: *«better science, better funding models, better governance, and better public and patient engagement»*⁷⁶.

1.2.1 L'utilizzo clinico e la ricerca sulle staminali in Italia

Complessivamente, al di là della regolamentazione specifica a livello di singolo territorio, per accedere a un farmaco o a un trattamento, compresi quelli a base di cellule staminali, esistono quattro possibili vie. In primo luogo, ed è il modo più diretto, è possibile utilizzare una terapia quando questa ha concluso il processo di sperimentazione ed ha ricevuto l'approvazione all'immissione in commercio per l'indicazione per la quale è stata sviluppata; la seconda modalità comprende l'accesso nel contesto di una sperimentazione clinica; la terza riguarda l'accesso a un trattamento che non ha concluso l'iter di sperimentazione e approvazione - si parla in questo caso di procedimenti di esenzione ospedaliera all'interno dell'UE, o anche di uso off-label o compassionevole. Quarto, e più cruciale, attraverso il reclutamento diretto (di solito attraverso Internet) da parte di entità commerciali la cui attività non è controllata o approvata da alcun organismo di regolamentazione⁷⁷.

⁷⁵ Lancet Commission, *ibid.*

⁷⁶ Lancet Commission, *ibid.*

⁷⁷ Lancet Commission, *ibid.*

In Europa, entro i limiti stabiliti dall'EUTCD e dall'ATMP⁷⁸, esiste una grande varietà di regimi normativi per l'utilizzo di prodotti a base di cellule.

Nel 2000, in Italia, fu istituita un'apposita commissione ministeriale di studio sull'utilizzo delle cellule staminali: «Commissione di studio sull'utilizzo di cellule staminali per finalità terapeutiche» presieduta dal Premio Nobel, professor Renato Dulbecco, con l'obiettivo di esaminare le problematiche relative all'utilizzo terapeutico di tali cellule e di chiarire il reale potenziale di sviluppo e di applicabilità della ricerca in Italia⁷⁹. La decisione di istituire la commissione, emerse in seguito alla pubblicazione del Rapporto Donaldson⁸⁰, il primo studio organico sulle potenzialità terapeutiche delle cellule staminali, adottato dalla Gran Bretagna, che fu seguito da un vivo dibattito, ricco di controversie, in particolare in relazione alla possibilità di utilizzo di cellule staminali embrionali a fini di ricerca.

La relazione che, al termine dei lavori, fu elaborata dalla Commissione Dulbecco si apre con una definizione degli elementi tecnici, in particolare con una spiegazione sui diversi tipi di cellule staminali e una chiarificazione dei concetti di *clonazione* e *clonazione terapeutica*. Segue una sezione che espone le correnti applicazioni delle cellule staminali e un'analisi delle prospettive terapeutiche potenziali.

Tra le terapie per cui sono segnalate evidenze scientifiche tali da giustificare l'utilizzo in specifiche indicazioni cliniche, il documento menziona il trapianto di cellule staminali emopoietiche da midollo spinale, sangue periferico e cordone ombelicale e il trapianto di cellule staminali cutanee (trapianto di epidermide). Tra le applicazioni potenziali, la Commissione indica che «esistono numerose patologie che potranno venire curate utilizzando cellule staminali ES e/o tessuto specifiche» tra cui:

- i. ricostruire il midollo spinale danneggiato da traumi fisici, dando così una speranza ai paraplegici di riacquistare le facoltà motorie perse;
- ii. le malattie degenerative del sistema nervoso quali l'Alzheimer, il morbo di Parkinson, la malattia di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica;

⁷⁸ La Direttiva europea su cellule e tessuti (2004/23) e le sue due direttive "satelliti" (2006/17 e 2006/86), cui ci si riferisce come "EUTCD", e il Regolamento europeo sui prodotti medicinali di Terapia Avanzata (R.1394/2007; ATMP).

⁷⁹ Cfr. *Parere dal Comitato nazionale per la bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali*, Comitato nazionale per la bioetica, 2000, disponibile su http://bioetica.governo.it/media/172057/p45_2000_impiego-cellule-staminali_it.pdf (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁸⁰ Department of Health. "Stem cell research: medical progress with responsibility (The Donaldson report)" http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4065084, (Ultimo accesso 23 aprile 2018).

- iii. le malattie muscolo scheletriche (displasia ossea, malattie progressive delle giunzioni ossee, osteogenesi imperfetta e miopatie primitive);
- iv. le malattie infiammatorie di natura sistemica attraverso la sostituzione delle cellule delle ghiandole salivari non più funzionanti dei malati;
- v. le malattie degenerative della retina, della cornea e dell'apparato uditivo, i cui tessuti sono stati danneggiati per cause genetiche e traumatiche;
- vi. ricostruire il tessuto cardiaco danneggiato da un infarto acuto del miocardio;
- vii. riparare i vasi sanguigni distrutti da patologie progressive quali l'arteriosclerosi e l'ipertensione;
- viii. terapia cellulare sostitutiva contro malattie metaboliche tipo lisosomiali, dovute all'accumulo nei lisosomi (particelle cellulari) di sostanze non degradate.

La Commissione conclude con un paragrafo sugli aspetti scientifici affermando che: «È possibile stimare, sebbene in via del tutto preliminare che, su un numero totale di soggetti affetti da patologie croniche di circa 30 milioni nel nostro Paese, l'utilizzo delle cellule staminali di varia origine, possa portare a realizzare metodiche cliniche per il trattamento di un numero di pazienti che, comprendendo le patologie di origine cardiovascolare, si avvicina ai 10 milioni di individui. La grande quantità di dati disponibili sulle cellule staminali ha finora prodotto molte risposte a quesiti importanti ed ha aperto nuove prospettive terapeutiche inimmaginabili fino a pochi anni orsono. In realtà, questo ha generato molte più domande che risposte, indicando l'opportunità, se non la necessità, di ampliare i programmi di lavoro sull'argomento, considerando anche i risvolti scientifici di potenziale applicabilità nel contesto sanitario [...] le ovvie conseguenze sulla qualità della vita sono talmente forti da influenzare pesantemente le attuali scelte strategiche di finanziamento pubblico della ricerca nella maggior parte dei paesi industrializzati⁸¹».

La Commissione auspica un cospicuo investimento di risorse sia economiche che umane nel settore della biologia delle cellule staminali e soprattutto la costituzione di un programma nazionale finalizzato alla ricerca. Segue poi un'analisi degli aspetti etici suddivisi in 11 punti in cui si afferma che:

⁸¹ Parere dal Comitato nazionale per la bioetica sull'impiego terapeutico delle cellule staminali, *ibid.*, pag.121.

«il potenziale di applicazione terapeutica della ricerca sulle cellule staminali è effettivamente di notevole interesse e potrebbe condurre a una vera e propria rivoluzione in medicina, superiore persino, nei suoi effetti sulla salute della gente, a quella rappresentata dalla scoperta degli antibiotici⁸²».

Stante la mole dei dati scientifici disponibili la Commissione ritiene che a fronte del carattere *fondamentale* che il diritto alla salute riveste nell'ordinamento costituzionale italiano, favorire le ricerche dirette a realizzare tali trattamenti, diventa un obbligo morale.

Raccomanda inoltre di: «esplorare la possibilità di istituire un progetto nazionale di ricerca sulle cellule staminali, dotato di un organismo tecnico di coordinamento centrale con il compito principale di: elaborare apposite Linee guida per la redazione dei protocolli di ricerca, sia sotto l'aspetto scientifico, sia sotto l'aspetto etico, anche in riferimento alle normative nazionali ed internazionali che governano la ricerca biomedica, laddove applicabili; monitorare l'andamento della ricerca, anche sulla base del confronto coi risultati acquisiti sul piano internazionale, al fine di stabilire tempi e modalità del passaggio alla fase della sperimentazione clinica; ricercare, a tempo debito, le opportune forme di coordinamento con gli organismi deputati a valutare ed approvare i protocolli di sperimentazione clinica⁸³».

Per quanto riguarda l'utilizzo a fini di ricerca delle diverse tipologie di cellule staminali, la Commissione esprime consenso unanime sul fatto che la ricerca su cellule staminali adulte non solleva problemi morali insormontabili. In relazione alla liceità morale della sperimentazione sugli embrioni umani, la Commissione riferisce che esistono differenti posizioni con fondamento in differenti concezioni etiche ed esprime due distinti pareri etici, uno maggioritario e uno minoritario, rispettivamente favorevole e contrario alla ricerca.

La ricerca sulle cellule staminali di derivazione embrionale solleva complesse ed importanti questioni morali, giuridiche e sociali che necessitano di una trattazione specifica che si pone fuori dallo scopo di questo lavoro.

Radicalmente unite alla biologia delle cellule staminali embrionali, infatti, vi sono quelle stesse nozioni di individuo, persona, vita che toccano la sfera più intima di

⁸² *ibid.*, pag 124

⁸³ *ibid.*, pag.131 ss.

ognuno. Come è stato già accennato, la liceità morale dell'utilizzo e della manipolazione di embrioni umani a fini di ricerca ha acceso un ampio dibattito a livello mondiale e, in generale, nelle ultime decadi si è creata una polarizzazione tra chi sostiene la rilevanza scientifica della ricerca sulle cellule staminali embrionali, da un lato, e chi promuove la ricerca sulle staminali adulte, dall'altro. La riflessione bioetica si è incentrata in gran parte sulla questione dello statuto morale dell'embrione e dell'ammissibilità della distruzione e dell'utilizzo degli stessi per finalità di ricerca scientifica.

Essendo l'obiettivo di questo lavoro teso primariamente all'analisi di alcune questioni etiche che emergono, o sono emerse, in relazione alla fase traslazionale della ricerca con le cellule staminali, non verranno presi in considerazione i termini di questo dibattito internazionale, né nelle argomentazioni proprie della bioetica né per quanto attiene le posizioni della comunità scientifica, ma sarà fatto solo qualche accenno nell'ambito della descrizione delle posizioni e raccomandazioni di alcune Istituzioni e delle Società di ricerca internazionali⁸⁴.

In Italia non vi è una legge che regolamenti la ricerca sulle cellule staminali. La legge 19 febbraio 2004 n. 40, che regola la procreazione medicalmente assistita e l'utilizzo di embrioni umani ai fini di ricerca e sperimentazione, vieta qualsiasi sperimentazione su ciascun embrione umano nonché la produzione di embrioni, utilizzabili per l'estrazione di linee cellulari embrionali. La ricerca clinica e sperimentale è consentita soltanto per il perseguimento di finalità esclusivamente terapeutiche e diagnostiche volte alla tutela della salute e allo sviluppo dell'embrione stesso, e qualora non siano disponibili metodologie alternative (art. 13 commi 1,2)⁸⁵.

Com'è noto, l'articolo citato impedisce, di fatto, l'estrazione di cellule staminali da embrioni, ma tali cellule possono comunque legalmente essere importate nel nostro paese da laboratori internazionali ed utilizzate a fini di ricerca.

La legislazione italiana prevede che il Servizio Sanitario Nazionale assicuri, attraverso risorse finanziarie pubbliche, le pari opportunità di accesso alle prestazioni assistenziali senza alcuna spesa da parte del cittadino. Tali prestazioni e servizi si configurano infatti come livelli essenziali di assistenza (LEA) erogati a carico del servizio pubblico in quanto sostenute dall'evidenza scientifica di un significativo

⁸⁴ Si può far riferimento per una disamina delle principali posizioni, al parere del Comitato nazionale per la bioetica, *supra* 79, pag. 127.

⁸⁵ Legge 19 febbraio 2004, n. 40, <http://www.camera.it/parlam/leggi/04040l.htm>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

beneficio in termini di salute a livello individuale e collettivo. Il D.P.C.M 21 novembre 2001 di definizione dei LEA, grazie ad una integrazione del 2007, ha incluso nel livello riferibile all'assistenza ospedaliera, l'attività di ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso Registri e banche nazionali ed estere. Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta infatti una terapia salvavita consolidata per la cura di numerose e gravi malattie del sangue ⁸⁶.

Il decreto del Ministero della salute 18 novembre 2009 ha istituito la Rete nazionale italiana di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale (UCB), attualmente composta da 18 banche, distribuite su tutto il territorio nazionale. In queste strutture vengono conservate unità di sangue cordonale donate a scopo *allogeneico*, cioè altruistico, ciò significa che le unità bancate rimangono a disposizione della collettività. Non è consentita invece la conservazione *autologa*, cioè personale del sangue del cordone ombelicale, tranne quando tra i consanguinei del nascituro vi sia una patologia per la quale esistano evidenze scientifiche circa l'appropriatezza terapeutica dell'utilizzo delle cellule staminali del cordone ombelicale.

In questi casi è possibile effettuare una «donazione dedicata» e le cellule staminali, conservate gratuitamente nelle banche italiane, rimangono a disposizione della persona alla quale sono state *dedicate* in ragione della sua patologia.

L'elenco dettagliato delle patologie per le quali è consolidato l'uso per il trapianto è riportato nell'allegato del decreto ministeriale 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato", aggiornato e con il decreto ministeriale 22 aprile 2014⁸⁷. Questo elenco può essere aggiornato qualora nuove evidenze scientifiche indichino l'appropriatezza clinica dell'utilizzo del sangue del cordone ombelicale in relazione a nuove patologie.

La legge consente inoltre la conservazione del sangue da cordone ombelicale ad uso autologo-dedicato anche in caso di particolari patologie, che non sono ancora state inserite nell'elenco ufficiale, per le quali esistano però comprovate evidenze scientifiche

⁸⁶ Cfr. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità
<http://www.trapianti.salute.gov.it/cnt/cntDettaglioMenu.jsp?id=78&area=cntcellule&menu=menuPrincipale&source=trapianto&label=trap&livello=1>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁸⁷ Decreto 22 aprile 2014, Modifiche e integrazioni al decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali 18 novembre 2009, recante: «Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato». GU Serie Generale n.137 del 16-06-2014, <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/06/16/14A04571/sg>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche approvate secondo la normativa vigente. In questi casi la conservazione può essere autorizzata dal responsabile della banca, con l'approvazione di un gruppo tecnico multidisciplinare coordinato dal Centro Nazionale Trapianti.

Tutta la materia della donazione di cellule staminali ematopoietiche è disciplinata dalla legge 21 ottobre 2005, n. 219 sulle attività trasfusionali e produzione nazionale degli emoderivati. La legge stabilisce che la donazione di sangue cordonale è volontaria e gratuita e che ogni donna può dare il proprio assenso informato al momento del parto.

Nel corso delle XVI Legislatura sono state esaminate dalla XII Commissione Affari sociali della Camera alcune proposte di legge volte a disciplinare la donazione e l'utilizzo, sia a fini terapeutici che di ricerca, di cellule staminali fetali, di cellule staminali da cordone ombelicale e di cellule staminali adulte.

La Commissione ha disposto l'istituzione di un comitato per la predisposizione di un testo che però non è stato mai elaborato⁸⁸.

Infine, il 19 luglio 2006 il Senato ha approvato la Risoluzione (6-00004) n. 4 relativa al VII Programma quadro di attività comunitarie di ricerca e sviluppo tecnologico (2007-2013) del Consiglio d'Europa. La risoluzione impegna il Governo *“a sostenere sotto il profilo finanziario, in sede di Consiglio Europeo, le ricerche che non implicino la distruzione di embrioni, valorizzando quindi la ricerca sulle cellule staminali adulte, comprese le cordonali, promuovendo al contempo la ricerca scientifica tesa ad individuare la possibile produzione di cellule staminali totipotenti non derivate da embrioni e a verificare la possibilità di ricerca sugli embrioni crioconservati non impiantabili. Viene inoltre ribadita la volontà di sostenere le ricerche e le iniziative comunitarie che, innalzando il livello di educazione scientifica della popolazione, contribuiscano a costruire una più completa cittadinanza attiva, anche sotto il profilo scientifico, promuovendo modalità innovative di coinvolgimento attivo dei cittadini nelle scelte di carattere scientifico e tecnologico che hanno effetti rilevanti per la loro vita e per quella delle generazioni future”*.

All'interno del VII Programma quadro viene consentito il finanziamento della ricerca che utilizza cellule staminali umane, sia adulte che embrionali, precisando che

⁸⁸ Parlamento italiano, “La ricerca sulle cellule staminali”, disponibile su: <http://leg16.camera.it/561?appro=286>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

siano tenuti in attenta considerazione sia i contenuti della proposta scientifica che il contesto giuridico esistente nello singolo Stato/i membro interessato. Resta vietato il finanziamento di attività di ricerca volte alla clonazione umana a fini riproduttivi, a modificare il patrimonio genetico degli esseri umani nonché di tutte le attività indirizzate alla creazione di embrioni umani esclusivamente a fini di ricerca o per l'approvvigionamento di cellule staminali.

La legge finanziaria 2001 (L. 388/2000) ha istituito un fondo dell'ammontare 5 miliardi di lire per ciascuno degli anni 2001, 2002 e 2003 per l'attuazione di un programma nazionale di ricerche sperimentali e cliniche sulle cellule staminali umane adulte.

Successivamente, la legge finanziaria 2007 (L. 296/2006) ha disposto per gli anni 2007, 2008 e 2009 un importo pari a 3 milioni di euro ciascuno per il finanziamento di progetti di diagnosi e cura delle malattie rare e di progetti per l'utilizzazione di cellule staminali.

In Italia, essendo di fatto vietata la ricerca su cellule staminali di derivazione embrionale, la ricerca sulle cellule staminali si è focalizzata sulle cellule staminali adulte, in particolare quelle di origine midollare e cordonale. Negli ultimi anni sono stati sviluppati anche numerosi studi che impiegano cellule staminali mesenchimali da midollo osseo ad esempio in modelli sperimentali di infarto del miocardio, malattie neurologiche e anche danno renale. Le cellule staminali mesenchimali sono state isolate anche da altri tessuti come il tessuto adiposo⁸⁹.

Il passaggio dai modelli sperimentali alla clinica resta la sfida più grande della sperimentazione di prodotti a base di cellule, per i motivi che saranno analizzati in seguito.

Tuttavia, un'area di criticità per chi svolge ricerca in tale ambito è rappresentata anche dalla complessità della regolamentazione. Il Regolamento 1394/2007 sulle terapie avanzate (TA) ha di fatto equiparato i prodotti a base di cellule che abbiano subito una sostanziale manipolazione a veri e propri farmaci; questo significa che sono soggetti agli stessi standard qualitativi richiesti per la messa in commercio di un farmaco tradizionale

⁸⁹ Roata. C., Morigi M., *Impiego di cellule staminali mesenchimali di diversa origine come terapia per l'insufficienza renale acuta*, G. Ital. Nefrol. 2011; 28 (6): 573-575.

e possono essere sviluppati esclusivamente in strutture controllate e accreditate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): le cosiddette Cell-Factories.

Per Cell-Factories si intende una struttura complessa in cui è possibile, in condizioni che rispondono a criteri specifici, manipolare cellule destinate all'utilizzo su pazienti, in conformità con le norme di buona fabbricazione di riferimento (cosiddette "Good Manufacturing Practice").

I medicinali per TA non devono essere confusi con altri prodotti a base di cellule come quelli impiegati per la trasfusione di sangue, il trapianto di midollo e l'utilizzo di staminali isolate dal cordone ombelicale che si somministrano da molti anni presso ospedali pubblici, centri trasfusionali e unità oncologiche. Questi ultimi infatti sono classificati come prodotti del sangue o trapianti di cellule umane, ed hanno in comune il processo di lavorazione che consiste delle seguenti fasi principali: prelievo dal donatore, eventuale conservazione in centri trasfusionali o in banche di tessuti e organi, e trapianto nel ricevente al momento della richiesta⁹⁰.

In Italia, ad oggi, sono state autorizzate dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 15 Cell-Factory quali siti produttivi di medicinali per terapia cellulare da impiegarsi in protocolli clinici sperimentali⁹¹. L'impiego clinico dei prodotti di TA è ancora sperimentale e, anche in Italia, molti Centri di ricerca hanno in corso degli studi clinici. Gli obiettivi terapeutici principali che si stanno esplorando mediante gli approcci di TA riguardano: la rigenerazione di tessuti danneggiati (articolazioni o parti ossee lesionate da incidenti); la ricostruzione dei tessuti mancanti (gravi malformazioni o menomazione di organi a seguito di interventi chirurgici); la ripopolazione del numero insufficiente di cellule o la riattivazione di cellule poco attive del sistema immunitario (infezioni gravi o tumori); la modifica di cellule con DNA anomalo e somministrate a pazienti affetti da gravi malattie genetiche (immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi)⁹².

⁹⁰ C. Pintus, *Terapie avanzate e medicinali innovativi curare malattie gravi e riparare tessuti*, Dialogo sui farmaci n. 3/2008, disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_848_allegato.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁹¹ Elenco delle aziende autorizzate GMP alla produzione di medicinali per terapie avanzate alla data del 30.09.2016, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), disponibile su <http://www.aifa.gov.it/content/elenco-delle-aziende-autorizzate-gmp-alla-produzione-di-medicinali-terapie-avanzate-alla-dat>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁹² C. Pintus, *ibid.*

Secondi i dati riportati dai Report annuali dell'AIFA sulla sperimentazione clinica, il numero di ATIMPs autorizzati in Italia sono stati in numero crescente nel quadriennio 2014-2017⁹³:

Tab. 1 ATIMPs autorizzati in Italia nel periodo 2013-2017, fonte AIFA.

<i>AIFA National Annual Report on clinical trial</i>	<i>ATIMPs studi autorizzati</i>
2013	0
2014	6
2015	12
2016	18
2017	24

Analogamente alla procedura in vigore per la sperimentazione dei farmaci, anche per i prodotti di Terapia Avanzata, la normativa italiana prevede che sia richiesta un'autorizzazione all'Agenzia Italiana del Farmaco; inoltre questi, anche se impiegati in trial clinici, devono essere preparati in una Cell Factory autorizzata. La responsabilità del trattamento del paziente con le terapie avanzate è divisa tra il laboratorio ed il medico che somministra, oltre che con le autorità sanitarie competenti, l'Istituto Superiore di Sanità, l'AIFA ed i Comitati Etici, che devono giudicare l'innocuità e la sicurezza dei prodotti⁹⁴.

Nel 2011, un'incertezza legislativa circa l'utilizzo di medicinali non ancora approvati e collocati in quella zona grigia tra la sperimentazione e la clinica, ha portato l'Italia al centro di un caso di cronaca emblematico di tutte le criticità legate all'utilizzo di tali terapie e che ha avuto una grande risonanza a livello mondiale: il cosiddetto «caso Stamina». In questa vicenda, la carenza di una regolamentazione precisa ha creato un complesso corto circuito tra comunità scientifica, legislatori, pazienti e opinione pubblica. Nella terza parte del lavoro verranno descritti i contorni di questa vicenda che, in conclusione, ha dato origine ad una Indagine conoscitiva condotta dalla Commissione 12° del Senato e conclusasi nel febbraio 2015. Conseguentemente ai lavori di questa

⁹³ La tabella è stata sviluppata sulla base del “Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia” dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), relativo ai singoli anni e disponibile sul sito dell'AIFA, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-16%C2%B0-rapporto-nazionale-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-italia>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁹⁴ C. Pintus, *ibid.*

Commissione, come auspicato dal documento conclusivo redatto dai componenti, sono state intraprese alcune azioni normative, in particolare il decreto del Ministro della salute del 16 gennaio 2015 “Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva”.

Il 2 dicembre 2017, inoltre, è entrato in vigore il nuovo Decreto Ministeriale che disciplina l'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, che abroga il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003 sugli usi compassionevoli.

1.2.2 Standard globali per la ricerca

Le cellule staminali rappresentano sicuramente un'enorme potenzialità per la ricerca in biomedicina ma, come è stato ampiamente discusso, l'insieme delle tecnologie emergenti nelle scienze della vita, per la velocità con la quale si diffondono, per i rischi imprevedibili che possono comportare e per la suscettibilità ad essere utilizzate ancor prima che ne sia stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza, possono rappresentare una questione emergente di salute pubblica⁹⁵ ⁹⁶. Numerose sono le problematiche etiche connesse allo sviluppo di prodotti biologici innovativi e sono inoltre destinate ad aumentare e ad assumere complesse sfumature in relazione all'avanzamento della tecnologia e delle possibilità offerte dalla scienza. La necessità di un continuo sforzo di regolamentazione, che sappia tener conto di tutte le implicazioni conseguenti ad un campo in rapida evoluzione, è un'altra problematica strettamente connessa alla riflessione etica.

Nel 2008, la Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (ISSCR)⁹⁷ ha pubblicato le prime Linee Guida: “*Guidelines for the clinical translation of stem cells*”⁹⁸ sul tema dello sviluppo e della traslazione clinica dei prodotti a base di cellule

⁹⁵ C. Pintus, *ibid.*

⁹⁶ Tsung-Ling Lee et al., *Regulating the stem cell industry: needs and responsibilities*, Bull World Health Organ 2017;95:663–664.

⁹⁷ La Società internazionale per la ricerca sulle cellule staminali (ISSCR) è una società indipendente e senza scopo di lucro istituita per promuovere la condivisione e la diffusione di informazioni e idee relative alle cellule staminali e promuovere la conoscenza del pubblico in tutte le aree di ricerca e applicazione delle cellule staminali, <http://www.isscr.org/>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

⁹⁸ International Society for Stem Cell Research (ISSCR), “*Guidelines for the clinical translation of stem cells*”, 2008, <http://www.isscr.docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

staminali. L'obiettivo degli autori che hanno lavorato alla stesura di questo documento è stato quello di mettere in evidenza le questioni scientifiche, cliniche, normative, etiche e sociali che devono essere tenute a mente ed affrontate affinché la ricerca di base sia tradotta responsabilmente ed appropriatamente in applicazioni cliniche per i pazienti. In allegato a queste Linee Guida è stato sviluppato anche un manuale per il paziente, di taglio più divulgativo, contenente una serie di domande e risposte sulle applicazioni terapeutiche delle staminali insieme ad un set di informazioni di base per aiutare i pazienti a prendere la decisione migliore circa un trattamento o la partecipazione ad una sperimentazione clinica.

A tale documento è seguita poi, nel 2006, un'ulteriore Linea Guida in cui la ISSCR ha affrontato la questione della ricerca sulle cellule staminali embrionali: *“Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research”*⁹⁹.

In quest'ultimo documento, che riflette lo stato dell'arte delle conoscenze al momento e riporta un'analisi del contesto internazionale, si raccomanda una estrema cautela e trasparenza in ogni fase del processo di sperimentazione ed eventuale utilizzo clinico.

Si rileva, inoltre, che la copertura mediatica relativa alle applicazioni della ricerca sulle staminali, ancora nelle primissime fasi del processo di sperimentazione, ha già provocato grandi speranze in molti pazienti afflitti da malattie incurabili o da condizioni invalidanti. Tutti coloro che sono impegnati nella ricerca di nuovi interventi basati sulle cellule staminali devono, perciò, essere consapevoli che i pazienti potrebbero sviluppare aspettative non realistiche circa gli studi clinici di terapie sperimentali.

La traslazione degli studi basati su cellule staminali in interventi clinici efficaci è un processo particolarmente difficile per i seguenti motivi:

- i. Le cellule staminali rappresentano nella maggior parte dei casi, un prodotto completamente nuovo, che richiede molta cautela durante il processo di manifattura sia nell'esecuzione dei test che attestano la sicurezza, la purezza, la stabilità e la potenza del prodotto finale;

⁹⁹ International Society for Stem Cell Research (ISSCR), “Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research”, 2006, <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/issrhescguidelines2006.pdf>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

- ii. La duplicazione e la differenziazione delle cellule staminali sono variabili difficili da controllare e i risultati degli esperimenti possono mostrare tra di loro una grande eterogeneità;
- iii. I modelli animali di molte patologie possono in alcuni casi non riflettere in maniera accurata la malattia umana;
- iv. Gli studi in cui cellule umane vengono impiantate negli animali non possono fornire una previsione completa delle risposte immunologiche o di altre risposte biologiche alle cellule umane *in vivo*;
- v. Le cellule staminali e le cellule da queste derivate possono agire su diversi target ed esercitare sia effetti benefici che negativi, in particolare non è escluso il rischio di formazione di tessuto ectopico e tumori. La prova preclinica della sicurezza è pertanto della massima importanza;
- vi. Le cellule staminali infuse possono persistere per molti anni nel corpo dei pazienti, o i loro effetti possono essere irreversibili, il che richiede un attento monitoraggio del paziente e un follow-up esteso;
- vii. La standardizzazione delle procedure di donazione e in particolare dei controlli di qualità per le cellule staminali somatiche (adulte) raccolte è solo all'inizio.

In considerazione di tutti questi elementi, le Linee Guida sottolineano la necessità di una peer-review indipendente di esperti da effettuarsi in precedenza di ogni studio clinico, a garanzia dell'integrità della ricerca e dei processi di consenso informato.

Al punto 6.2.1. viene sottolineato che la valutazione dei protocolli clinici per gli interventi a base di staminali, in particolare quelli che utilizzano nuovi preparati di cellule, richiede una competenza unica. Quest'ultimo aspetto è rilevante perché mette in luce che gli organismi deputati ad un'analisi etica dei protocolli, ad esempio i Comitati Etici, con le specifiche professionalità di cui sono composti, potrebbero essere impreparati ad affrontare protocolli innovativi, che non hanno precedenti per quanto riguarda la metodologia scientifica, l'analisi del profilo rischi-benefici e i meccanismi di azione dei prodotti oggetto di sperimentazione.

Già in questo primo documento del 2006, la ISSCR metteva in risalto il fenomeno degli interventi non provati e commercializzati direttamente ai pazienti e indicava come

urgente la necessità di affrontare la questione: *“Numerose cliniche in tutto il mondo stanno sfruttando le speranze dei pazienti sostenendo di essere in grado di offrire nuove ed efficaci terapie a base di cellule staminali per pazienti gravemente malati, in genere in cambio di ingenti somme di denaro e senza credibili giustificazioni scientifiche, trasparenza, supervisione o protezioni dei pazienti stessi”*.

Gli autori esprimono una grande preoccupazione per i potenziali danni fisici, psicologici e finanziari alle persone che si affidano a "terapie" non provate e per la generale mancanza di trasparenza scientifica e responsabilità professionale di coloro che sono impegnati in tali attività di pseudo-scienza.

La ISSCR rimarca che esiste una fondamentale differenza tra la messa a disposizione commerciale di interventi a base di cellule staminali non provati e i tentativi legittimi di innovazione medica al di fuori del contesto di una sperimentazione clinica formale. In alcuni specifici casi, infatti, potrebbe essere utile fornire trattamenti medici ad alcuni pazienti prima di procedere a una formale sperimentazione. In queste circostanze, la Società raccomanda che siano seguite regole ben precise.

Storicamente, molte innovazioni mediche sono state introdotte nella pratica clinica senza un processo formale e graduale di prove di efficacia. Alcune di queste hanno portato a miglioramenti significativi e duraturi nell'assistenza clinica, mentre altri tentativi sono stati dannosi o nel migliore dei casi inefficaci. In netta opposizione con la modalità di offerta commerciale di interventi non dimostrati a base di staminali, di cui si parlerà più in dettaglio nella sezione 2 di questo lavoro, la ISSCR riconosce che solo in alcuni casi, molto limitati, i medici possono essere giustificati nel tentare un intervento terapeutico non provato.

Le innovazioni mediche che utilizzano staminali e/o cellule da queste derivate, rappresentano una casistica nuova, a cui si devono applicare considerazioni uniche che giustificano un grande livello di cautela. Le malattie che potenzialmente potrebbero essere curate dagli interventi a base di staminali, sono alcune delle malattie più difficili da affrontare per la medicina e soprattutto, quelle che ancora non hanno trovato una risposta efficace. Da qui, comprensibilmente, l'interesse dei pazienti ha portato all'organizzazione di comunità con grandi speranze per le prospettive offerte dalla ricerca.

A causa della loro relativa novità come oggetto di conoscenza da parte della scienza, le cellule staminali sono oggetti meno prevedibili e maneggiabili rispetto ai farmaci tradizionali, e una volta somministrate potrebbero comportarsi in modo del tutto inaspettato rispetto a quanto accade ad esempio per farmaci usati in modalità *off-label* o per tecniche chirurgiche innovative.

Per questo motivo, alcuni approcci sperimentali con cellule manipolate, potrebbero involontariamente violare l'obbligo etico dei medici di *primum non nocere*, producendo più danni che benefici.

Una procedura medica innovativa e la ricerca clinica si pongono due obiettivi distinti. Il semplice fatto che un trattamento sia innovativo dal punto di vista medico, non lo qualifica automaticamente come ricerca clinica. Quest'ultima mira a produrre conoscenze generalizzabili su nuovi trattamenti cellulari o farmacologici o nuovi approcci di chirurgia e il beneficio del singolo paziente non è al centro della ricerca né è il focus principale dell'attenzione dei comitati etici che sovrintendono all'approvazione degli studi clinici. Al contrario, l'applicazione di una procedura innovativa non mira a produrre conoscenze generalizzabili, ma piuttosto a fornire una cura che abbia una ragionevole possibilità di successo per un singolo paziente nel caso in cui nessuna o poche alternative siano disponibili. A differenza della ricerca clinica, quindi, l'obiettivo principale di una procedura innovativa è quello di tentare di migliorare le condizioni di un singolo paziente.

Tuttavia, sebbene il tentativo di cura innovativa non sia di per sé una ricerca, dovrebbe comunque essere soggetto a una revisione scientifica ed etica atta a garantire un'adeguata protezione. Questo è particolarmente importante per quanto riguarda l'innovazione medica basata sull'utilizzo di cellule staminali.

Considerate le grandi incertezze collegate all'infusione di tali prodotti, la ISSCR raccomanda di utilizzare procedure sperimentali solo in circostanze eccezionali e quando non vi siano valide alternative mediche.

In particolare la Raccomandazione 34 delle Linee Guida specifica che: «il medico può fornire interventi non provati a base di cellule staminali a un numero molto piccolo di pazienti al di fuori del contesto di uno studio clinico formale, a condizione che ci sia un piano dettagliato della procedura che deve contenere, tra l'altro: il rationale scientifico e tutte le evidenze precliniche del *Proof of concept* per quanto riguarda la

sicurezza e l'efficacia; una spiegazione delle motivazioni che giustificano la scelta dell'intervento proposto, basato sulle cellule staminali, rispetto ai trattamenti esistenti; l'approvazione effettuata attraverso un processo di *peer-review* di esperti che non abbiano alcun interesse nella procedura proposta; il consenso informato volontario che deve esser fornito dai pazienti nella piena comprensione del fatto che si tratta di un intervento non provato che comporta dei rischi; un piano d'azione per eventi avversi che includa il dettaglio delle cure mediche tempestive e adeguate e, se necessario, servizi di supporto psicologico».

L'utilizzo di tali prodotti nella clinica, non vincolato al rispetto di tali standard, può condurre allo sfruttamento di pazienti in condizione di forte vulnerabilità, ad una compromissione della fiducia del pubblico nei confronti dello sviluppo della ricerca sulle cellule staminali nonché a ad un ritardo nello sviluppo di studi clinici validi.

Molti di coloro che vendono terapie a base di staminali spesso sostengono di offrire cure mediche innovative che non sono disponibili in altre istituzioni mediche a causa della natura *conservativa* delle procedure istituzionalizzate; la rigorosa applicazione dei criteri elencati ad interventi clinici offerti al di fuori di una sperimentazione formale, può senz'altro aiutare ad identificare quelle carenze significative che dovrebbero mettere in discussione la legittimità dei presunti tentativi di innovazione medica.

Nel decennio successivo al rilascio delle prime Linee Guida ISSCR, la ricerca sulle cellule staminali ha compiuto ulteriori progressi, ai quali si sono necessariamente associate nuove problematiche etiche e legali. Ad esempio, nuove tecniche come il *gene editing* o il *mitochondrial replacement* sono state studiate e descritte nelle loro potenzialità terapeutiche¹⁰⁰.

Nel tentativo di tenere il passo con i numerosi sviluppi e le prospettive future, la ISSCR ha effettuato una revisione completa delle sue linee guida, tenendo conto del progresso scientifico, degli sviluppi politici e della globalizzazione delle attività sulle cellule staminali¹⁰¹. Nel 2016 ha pubblicato un aggiornamento dei documenti emanati nel 2006 e nel 2008, con le “*2016 Guidelines for Stem Cell Research and Clinical*

¹⁰⁰ Kimmelman et al., *Policy: Global standards for stem-cell research*, Nature (2016) 533, 311-313.

¹⁰¹ Deley et al., *Setting global standards for stem cells research and clinical translation: the 2016 ISSCR*, Stem cells Reports, 2016, Vol. 6: 787-797.

*Translation*¹⁰²” che forniscono un insieme integrato di principi e indicazioni pratiche sulla ricerca di base, la fase traslazionale e la clinica.

Il nucleo principale dell'intero documento è costituito da un imperativo generale: per via della loro specificità e dei differenti livelli di complessità è eticamente necessario che i progetti di ricerca sulle cellule staminali siano sottoposti a un processo di supervisione specializzato in grado di valutare gli aspetti scientifici unici di questa disciplina.

Il processo di supervisione, era affidato nelle precedenti versioni delle linee guida, ad un organismo denominato Stem Cell Research Oversight (SCRO).

Il documento del 2016 è applicabile a differenti tipi di ricerca su cellule staminali, comprese quelle embrionali e fetali. La ISSCR dichiara che la propria posizione sulla ammissibilità della ricerca sugli embrioni umani e sulla necessità di una rigorosa supervisione scientifica ed etica è coerente con le dichiarazioni politiche di altre organizzazioni, American Society for Reproductive Medicine (Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine, 2013), the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE Taskforce on Ethics and Law, 2001), the American College of Obstetricians and Gynecologists (2006) and the UK Human Fertilisation and Embryology Authority (2008).

Per questa particolare tipologia di ricerca, introduce la necessità di uno specifico processo di revisione a carico di un nuovo organismo denominato Human Embryo Research Oversight (EMRO) che dovrà essere composto da scienziati qualificati, eticisti e membri della comunità scientifica non direttamente coinvolti nella ricerca in esame. Ad oggi, le linee guida per la revisione EMRO rappresentano il set più completo di informazioni sulla tipologia di tutte le tecnologie emergenti applicate alla ricerca sugli embrioni umani.

Le linee guida del 2016 sono state redatte da 25 professionisti provenienti da diverse discipline scientifiche, compresi bioeticisti, provenienti da Asia, Europa, Nord America e Australia, attraverso un processo che ha incluso revisioni e feedback da parte di oltre 100 individui e organizzazioni, inclusi regolatori, sostenitori dei pazienti, ricercatori e membri del pubblico.

¹⁰² ISSCR, “Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation”, 2016, <http://www.isscr.org/membership/policy/2016-guidelines/guidelines--hesc-research>, (Ultimo accesso 23 maggio, 2018)

Le formulazioni contenute nelle linee guida sono state considerate da alcuni troppo permissive; altri le hanno trovate troppo restrittive. Inoltre, ogni paese ha politiche e regolamentazioni ben articolate che potrebbero non adattarsi bene alle richieste delle linee guida.

Come è stato considerato, è evidente che nessun documento di questo tipo può segnare l'ultima parola sull'argomento, ma al contrario il processo di adeguamento e revisione sarà un processo continuo, destinato a svilupparsi di pari passo con l'evoluzione della scienza e che richiederà sempre una nuova ponderazione di tutte le variabili in gioco.

Analogamente a quanto sostenuto nei precedenti documenti, la ISSCR mantiene un atteggiamento rigoroso, raccomandando un'attenta supervisione e trasparenza in tutti gli aspetti della ricerca, per aumentare, tra i professionisti e tra il pubblico in generale, la fiducia sul fatto che la ricerca scientifica procede in maniera efficiente, responsabile e attenta agli interessi dei pazienti. Sono quindi ribaditi i principi e i valori contenuti nei principali documenti internazionali inerenti le pratiche di innovazione, ricerca clinica e sperimentazione, in particolare il principio di integrità della ricerca; tutela del benessere del paziente; rispetto per tutti i soggetti coinvolti nella sperimentazione; trasparenza e giustizia sociale. Particolare attenzione, inoltre, viene posta alla buona pratica clinica e al processo di consenso informato nella fase traslazionale.

Un punto importante, presente anche nei documenti precedenti, riguarda la necessità di trasparenza. Le linee guida contengono forti dichiarazioni sulla trasparenza nella ricerca clinica e indicano come assolutamente auspicabile la registrazione di tutte le sperimentazioni nei database pubblici, indipendentemente dalla fase.

Raccomandano inoltre che sia attuata una reportistica completa e accurata dei risultati secondo standard specifici, come quelli forniti dalla dichiarazione CONSORT - una serie di raccomandazioni basate su prove per la segnalazione di studi randomizzati (cfr. www.consort-statement.org), e che i risultati di tutti gli studi preclinici, siano essi positivi, negativi e/o inconcludenti, siano dettagliatamente riportati in riviste *peer-reviewed*.

Le problematiche etiche che si sviluppano intorno alla ricerca sulle cellule staminali sono numerose, importanti e soprattutto, considerate le specificità di questo campo di ricerca, si può dire che non hanno precedenti.

L'intero percorso di ricerca di prodotti a base di cellule è caratterizzato da rischi, incertezze e criticità che richiedono una valutazione attenta in relazione a i benefici attesi. Alcuni aspetti specifici relativi alla fase traslazionale saranno presi in considerazione nella parte seconda di questo lavoro.

Un'altra novità rilevante delle linee guidadell'ISSCR del 2016 è rappresentata dalla enfasi che la società pone sulla necessità di una comunicazione pubblica accurata e responsabile.

La ricerca sulle cellule staminali ha ricevuto una grande attenzione a livello della cultura popolare, compresi i social media. Considerato il potenziale scientifico e clinico di queste terapie innovative, un alto profilo nel discorso pubblico è un evento comprensibile. Tuttavia, una eccessiva copertura mediatica può avere anche conseguenze indesiderate. Le informazioni che viaggiano in Internet non sono sempre accurate, i potenziali benefici nel campo della ricerca medica sono spesso esagerati e i rischi e le incertezze dell'applicazione clinica sono invece spesso sottovalutati. Rappresentazioni imprecise o incomplete delle nuove terapie, possono avere un impatto importante sulle aspettative del pubblico, delle comunità di pazienti e di conseguenza anche sull'impostazione delle politiche che regolano la sanità e la ricerca. Le stesse rappresentazioni inaccurate possono anche essere sfruttate da aziende o da individui che commercializzano cellule staminali per usi clinici non dimostrati.

La Società formula in proposito le seguenti raccomandazioni:

Raccomandazione 4.1: la comunità scientifica di ricerca sulle cellule staminali dovrebbe promuovere una rappresentazione pubblica accurata, equilibrata ed efficiente della ricerca. È incoraggiata a interagire con il pubblico attraverso azioni di sensibilizzazione e a fornire opportunità di commenti e feedback pubblici. Scienziati, medici, professionisti della comunicazione presso istituzioni ed enti di ricerca dovrebbero massimizzare il loro impegno per garantire che i benefici, i rischi e le incertezze della scienza delle staminali non siano travisati. Dovrebbero anche essere particolarmente attenti a divulgare i risultati della ricerca che non abbia superato una *peer-review*, in quanto una comunicazione anticipata può minare la fiducia del pubblico se i risultati vengono successivamente confutati. Allo stesso modo, ogni dichiarazione sullo sviluppo della ricerca, come ad esempio la previsione del tempo richiesto fino alla eventuale applicazione clinica, deve essere accurata e prudente. Gli scienziati

dovrebbero lavorare a stretto contatto con i professionisti della comunicazione, qualora presenti nelle istituzioni di appartenenza, per creare risorse informative facili da comprendere che, senza essere eccessivamente esemplificative, non sottovalutino rischi ed incertezze. Gli enti e le istituzioni che sponsorizzano la ricerca e tutti gli specialisti della comunicazione, compresi i giornalisti, hanno la responsabilità di garantire che qualsiasi materiale informativo relativo alla ricerca sulle staminali aderisca a questi principi.

Raccomandazione 4.2: nella descrizione delle sperimentazioni cliniche, attraverso ogni tipo di comunicazione, compresa quella attraverso i media, i ricercatori, gli sponsor e le istituzioni dovrebbero fornire informazioni equilibrate ed evidenziare che la ricerca, in generale, è finalizzata in primo luogo a generare conoscenze sistematiche sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti. I professionisti impegnati nella ricerca clinica, dovrebbero stabilire una comunicazione efficace con i pazienti e con le associazioni di pazienti per promuovere una chiara comprensione del processo di ricerca clinica e dell'attuale stato di avanzamento nello sviluppo di trattamenti basati su cellule staminali per specifiche condizioni mediche. Tutti i soggetti coinvolti nella ricerca clinica, inclusi non solo i ricercatori e le istituzioni sponsorizzatrici, ma anche i pazienti, le famiglie e le associazioni, dovrebbero prestare molta attenzione quando comunicano con il pubblico. In particolare quando formulano dichiarazioni sul potenziale risultato di qualsiasi studio.

Raccomandazione 4.3: le informazioni al paziente sugli interventi a base di cellule staminali devono essere coerenti con l'obiettivo primario del benessere del paziente e dell'integrità della ricerca scientifica. L'obiettivo della comunicazione è consentire un processo decisionale autonomo e ben informato. Dato il carattere innovativo degli interventi a base di cellule staminali, e il fatto che molti paesi non dispongono di percorsi regolatori ben definiti per l'introduzione di nuovi prodotti medicinali nell'utilizzo clinico, è necessaria grande cautela nelle comunicazioni relative all'utilità di tali trattamenti. Bisogna evitare l'uso di un linguaggio che potrebbe essere interpretato come promozionale o denotante un'efficacia clinica in riferimento a interventi per i quali non è stata ancora stabilita l'efficacia¹⁰³.

¹⁰³ ISSCR, 2016, "Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation", *ibid.* pag.28 ss.

Le autorità competenti sono incoraggiate a indagare e, se è il caso, a limitare le offerte di trattamenti non sostenuti da evidenze scientifiche ed effettuate da attori commerciali, nella misura in cui queste violano la protezione del consumatore, la verità nella pubblicità, la sicurezza e le regole del commercio all'interno di una determinata giurisdizione.

Molti autori all'interno della comunità scientifica hanno accolto favorevolmente le Linee Guida del 2016 ritenendole un insieme di principi e *best-practice* ampio e integrato, utile per dirigere la revisione dei protocolli di ricerca di base e di sperimentazione clinica, nella consapevolezza che il processo di revisione etica debba essere continuo. Mentre la scienza e la medicina delle cellule staminali continuano ad evolvere, infatti, nuove sfide emergono e richiedono un processo continuo di riflessione, revisione, reinterpretazione nonché di concretizzazione di scelte. Tale processo va sostenuto in quanto è salutare ed essenziale per fondare una cultura di aderenza a tutti i principi etici e di condotta nella ricerca. La ISSCR con la sua attenzione, e complessiva prudenza, dà fiducia a professionisti e al pubblico sul fatto che la scienza delle cellule staminali possa procedere in modo efficiente e soprattutto orientato al benessere e alla tutela dei pazienti¹⁰⁴.

In un editoriale sulla rivista *Nature*, commentando tali linee guida, Jonathan Kimmelman, un bioeticista della McGill University, Montreal, Canada, che ha partecipato alla stesura delle stesse, ha sostenuto che tale documento rappresenta un esempio di auto-regolamentazione all'interno della comunità scientifica e potrebbe servire da modello per tutte quelle aree di ricerca caratterizzate da un alto grado di controversia. La scienza di oggi coinvolge molti diversi attori: ricercatori, pubblico, regolatori, riviste, sponsor, industrie. Nel contempo, letteratura scientifica, protocolli di ricerca, tessuti e pazienti attraversano abitualmente i confini nazionali. In questo scenario i diversi attori di un sistema complesso, devono essere sicuri che i loro interessi e valori di riferimento saranno protetti nel momento in cui si trovano a collaborare con terzi che potrebbero avere punti di vista o obiettivi diversi. Le linee guida internazionali sono uno strumento più adatto rispetto alle leggi nazionali per garantire tale protezione¹⁰⁵. Alcuni potranno sicuramente considerare le raccomandazioni delle linee

¹⁰⁴ Daley et al, *ibid*.

¹⁰⁵ Kimmelman et al, *ibid*.

guida troppo permissive; altri troveranno alcuni contenuti troppo restrittivi. Inoltre, alcuni paesi possiedono politiche ben articolate che potrebbero essere, nello specifico, più vincolanti; l'autorità britannica per la fecondazione e l'embriologia umana, ad esempio, ha messo in atto una guida ben sviluppata sull'uso della MRT ("Mitochondrial replacement therapies")¹⁰⁶.

Nonostante necessitino di un aggiornamento continuo, Kimmelman ritiene che esse rappresentino una buona base di pensiero comune: le disposizioni nazionali sono limitate a singole giurisdizioni, possono essere strumenti regolatori smussati e in più cambiano troppo lentamente per tenere il passo con la ricerca all'avanguardia.

In quelle aree della scienza che per loro natura sono più esposte ad essere politicizzate, i quadri legislativi corrono il rischio di essere variati ad ogni cambio di governo, con il risultato di una precarietà che può condurre ad uno spreco di risorse e/o ad una vanificazione dei progressi della medicina. Le linee guida non possiedono un carattere vincolante, ma i paesi, i finanziatori, le riviste e le istituzioni accademiche possono incorporarli nelle loro politiche o utilizzarli per promuovere una cultura della conformità. Un tale sforzo globale per stabilire standard comuni di ricerca offre senz'altro un modello per altre arene di ricerca controverse - dall'intelligenza artificiale all'ingegneria del clima¹⁰⁷.

Altri autori, diversamente, hanno considerato che sebbene il documento sia di indubbia utilità, manca assolutamente dell'autorità legale, politica e morale che un tale documento dovrebbe avere. In tale senso, linee guida emanate da un'istituzione mondiale quale World Health Organization (WHO) potrebbero rappresentare uno strumento più efficace e auspicabile. Inoltre se l'WHO dovesse adottare regolamenti sui prodotti a base di cellule staminali, ai sensi dell'articolo 21 della sua Costituzione, tutti gli Stati membri sarebbero tenuti a prendere le misure legislative corrispondenti a meno di non esprimere riserve. Questa azione potrebbe contribuire a rafforzare i quadri normativi nazionali¹⁰⁸.

Ci si potrebbe domandare se sia appropriata una azione della WHO in questo scenario; l'articolo 4 della «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights»

¹⁰⁶ The Human Fertilisation and Embriology (Mitochondrial Donation) Regulations 2015, N. 572 (2015), <http://www.legislation.gov.uk/ukdsi/2015/9780111125816/contents>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁰⁷ *Ibidem*.

¹⁰⁸ Tsung-Ling Lee et.al, op.cit.

dell'UNESCO¹⁰⁹ riconosce che: *“Nell'applicazione e nell'avanzamento della conoscenza scientifica, la pratica medica e le tecnologie ad essa associate, i benefici diretti e indiretti a vantaggio dei pazienti, dei partecipanti alla ricerca e delle altre persone coinvolte dovrebbero essere estesi al massimo e dovrebbe invece essere ridotto al minimo qualunque danno a carico di tali individui”*.

La dichiarazione non impone un dovere positivo sui governi di mitigare ogni tipo di vulnerabilità umana, tuttavia, enfatizza il bisogno che gli Stati e la comunità globale siano coscienti dei contesti dove la vulnerabilità emerge e prendano misure per evitare ogni possibile sfruttamento. L'Articolo 14 (1) della Dichiarazione recita che: *“La promozione della salute e lo sviluppo sociale delle persone è un obiettivo critico per i governi che tutti i settori della società condividono”*.

Questo significherebbe, in altri termini, che i governi nazionali hanno il compito di normare la ricerca biomedica e prevenire la frode in sinergia con una risposta internazionale coerente e promotrice anch'essa di una regolamentazione delle applicazioni cliniche, della produzione globale e della vendita e pubblicità di terapie a base di cellule staminali provate e non provate.

Esisterebbe un precedente per una tale azione perché la WHO, in passato, ha affrontato questioni regolatorie, di governance e di salute associate con altre industrie della salute che si sviluppavano parallelamente o contro il sistema di salute e pratica clinica stabilito. Ad esempio, proprio seguendo le *“Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicines”¹¹⁰*, alcuni Stati Membri hanno scelto di regolare le pratiche e i prodotti di medicine tradizionali, alternative e complementari.

Secondo gli stessi autori, se l'adozione di regolamentazioni, sotto l'articolo 21, fosse considerato politicamente troppo impegnativo, WHO potrebbe sviluppare un codice di condotta e raccomandazioni realizzate a partire dalle linee guida ISSCR. Questo incoraggerebbe la condivisione e la raccolta di evidenze sulla sicurezza e l'efficacia prima degli sviluppi commerciali e chiarificherebbe i principi etici che devono sorreggere le leggi nazionali e la regolamentazione della pratica clinica.

¹⁰⁹ «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights», UNESCO, <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹¹⁰ World Health Organization (WHO), *Guidelines on Developing Consumer Information on Proper Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine*, 2004, <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5525e/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Altre possibili azioni da parte del WHO potrebbero essere: redazione di linee guida tecniche indispensabili ai paesi con minori risorse; utilizzo dei propri meccanismi per favorire il sostegno degli esperti; realizzazione di incontri di professionisti e comitati sulle questioni riguardanti la produzione, distribuzione, regolamentazione e utilizzo appropriato delle cellule staminali; attuazione di una piattaforma per lo scambio di informazioni anche tra stati con differenti giurisdizioni e realizzazione di uno spazio di *governance* globale per monitorare i progressi dei singoli paesi nella regolamentazione dell'industria delle cellule staminali.

Una tale piattaforma potrebbe incoraggiare lo scambio reciproco e aiutare l'identificazione e l'allineamento delle *best-practices* negli standard di cura tra le diverse giurisdizioni. Per contrastare il problema associato con una sotto-regolamentazione dell'industria delle cellule staminali, una strategia globale sarebbe sicuramente auspicabile sia per la protezione della salute globale e della sicurezza pubblica che per la promozione della ricerca e l'aumento di risultati *evidence-based*¹¹¹.

1.3 Il quadro giuridico europeo

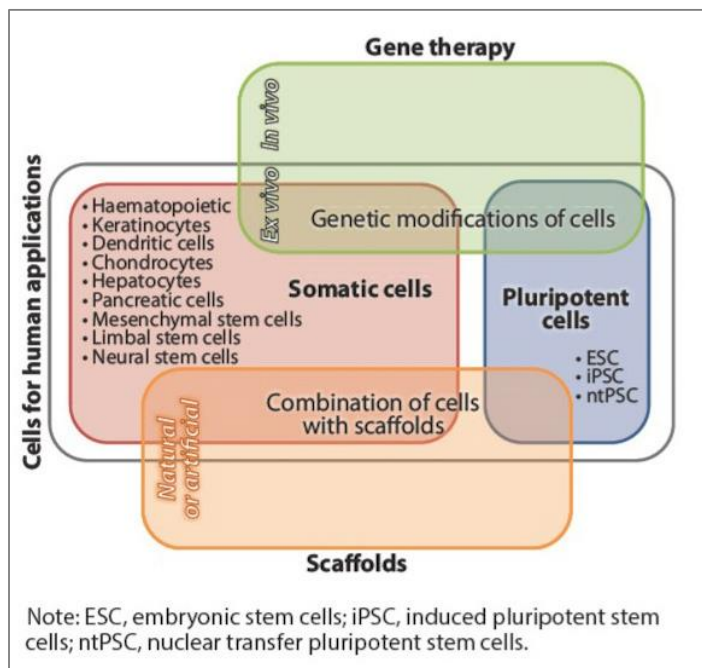
Come è stato fin qui discusso, la possibilità di isolare e manipolare cellule provenienti da quasi tutti i tessuti del corpo umano, ha presentato nuove e importanti opportunità per la ricerca e per la clinica. Si tratta di strategie innovative; a partire dalle prime trasfusioni di sangue e dai trapianti di midollo osseo e cellule staminali ematopoietiche, nel corso degli anni è diventata straordinaria la capacità di produzione di prodotti sempre più sofisticati basati su cellule e tessuti umani. Alcune terapie come il trapianto di cellule staminali derivate dal sangue del cordone ombelicale, rappresenta oramai una pratica consolidata, che permette di trattare con successo condizioni potenzialmente letali.

La capacità di generare nuove linee cellulari a partire da cellule somatiche, cellule embrionali o cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), è stato oggetto di ricerca a livello mondiale nelle ultime decadi. Le cellule possono essere geneticamente

¹¹¹ Tsung-Ling Lee et al, *ibid.*

modificate attraverso la terapia genica ex vivo o combinate con matrici o scaffold extracellulari per creare prodotti ingegnerizzati. Una panoramica dei diversi approcci allo sviluppo di queste terapie è presentata nella Tabella 1:

Tabella 1. Approcci all'utilizzo di cellule nelle applicazioni umane, fonte EDQM 2017.



Le cellule per applicazione umana possono essere ottenute *da* e applicate *nello* stesso paziente (*uso autologo*) o donate da una persona per l'applicazione clinica in una persona diversa (*uso allogenico*).

Negli stati membri dell'Unione europea l'utilizzo di cellule per applicazione umana può essere soggetto a diversi quadri normativi, a seconda dell'uso previsto, della modalità di azione e del grado di manipolazione. In alcuni paesi, l'organismo di regolamentazione è lo stesso per tutti i prodotti di terapia cellulare mentre, in altri, quelli classificati come prodotti medicinali di terapia avanzata sono regolati da un diverso organismo / agenzia da quelli classificati come cellule per il trapianto.

La posizione etica e legale sull'uso di cellule staminali umane o cellule progenitrici, così come la regolamentazione, differisce tra i paesi a livello mondiale.

Nell'UE, ogni Stato membro può prendere decisioni autonome sull'utilizzo di cellule staminali per la ricerca di base. Tuttavia, l'utilizzo deve essere conforme ai requisiti stabiliti nel Regolamento 1394/2007 se la produzione è intesa per il trattamento di pazienti. Alcuni Paesi hanno anche una specifica legislazione nazionale sull'utilizzo di cellule in ambito pediatrico¹¹².

Oggi è possibile donare una vasta gamma di tessuti e cellule: la ricerca su questi *oggetti* del corpo continua a rappresentare un campo in rapido movimento aprendo nuove e complesse problematiche da un punto di vista morale e legale. Tra le questioni rilevanti che devono essere affrontate a livello internazionale vi sono: il controllo di tutte le attività e dei servizi tecnici cruciali (approvvigionamento, trasporto, lavorazione, conservazione, controllo di qualità, stoccaggio) che consentono di prelevare da una persona tessuti e cellule e trasferirli a un altro organismo; rimborso dei costi di servizio; salvaguardia dallo sfruttamento o uso improprio (es. requisiti formali per il consenso del potenziale donatore prima dell'approvvigionamento di tessuti o cellule) e la complessa catena di intermediari (persone e istituzioni) nel processo di donazione e applicazione umana. Come riportato dall'European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) nella *“Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application”*¹¹³: *«in ogni caso la manipolazione e l'utilizzo dei tessuti umani dovrebbe essere effettuata sempre in conformità al rispetto per i diritti fondamentali dell'individuo e del corpo umano e qualsiasi azione dovrebbe essere effettuata in conformità agli obblighi professionali e alle procedure standard»*.

L'articolo 168 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea¹¹⁴ (in precedenza l'articolo 152 del trattato di Amsterdam) conferisce all'UE un mandato per stabilire norme di qualità e sicurezza per le sostanze di origine umana, quali sangue, organi, tessuti e cellule. Riconoscendo che l'applicazione umana di tessuti e cellule è un campo medico in espansione, che offre importanti opportunità per il trattamento delle malattie, l'UE mira a un approccio comune alla regolazione in tutta Europa.

¹¹² European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), “Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application” (ed. 2017) <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹¹³ *ivi*.

¹¹⁴ Treaty on the Functioning of the European Union, disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=EN>, (Ultimo accesso 23 aprile 2018).

Le direttive che sono state sviluppate hanno così creato un punto di riferimento per gli standard che devono essere applicati se si svolgono attività che coinvolgono tessuti e cellule per applicazioni umane, compresi gameti ed embrioni e tessuto germinale.

Le direttive richiedono inoltre che siano messi in atto sistemi per garantire che tutti i tessuti e le cellule utilizzati nelle applicazioni umane siano rintracciabili dai donatori ai riceventi e viceversa.

Di seguito una breve panoramica delle Direttive europee che regolano l'utilizzo di tessuti e cellule nell'Unione Europea, prima di passare ad illustrare il Regolamento che ha introdotto a livello comunitario la definizione di Terapie Avanzate con riferimento a nuove tipologie di prodotti realizzati a partire da materiale umano:

La Direttiva 2004/23 / CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, si applica alla donazione, all'approvvigionamento, al controllo, alla conservazione, allo stoccaggio e alla distribuzione di tessuti e cellule umani destinati ad uso umano¹¹⁵;

La Direttiva 2006/17 / CE della Commissione ha stabilito requisiti tecnici specifici per ogni fase del processo di preparazione dei tessuti e delle cellule umane¹¹⁶. La direttiva 2006/17 / CE è stata modificata nel 2012 dalla direttiva 2012/39 / UE della Commissione per quanto riguarda determinati requisiti tecnici per la prova di tessuti e cellule umani¹¹⁷;

La Direttiva 2006/86 / CE della Commissione comprende i requisiti di tracciabilità, la notifica di reazioni e eventi avversi gravi e alcuni requisiti tecnici per la codifica, l'elaborazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani¹¹⁸;

¹¹⁵ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on "setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells", disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>, (Ultimo accesso 23 April 2018).

¹¹⁶ Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells, disponibile su <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006L0017>, (Ultimo accesso 23 April 2018).

¹¹⁷ Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells, available at <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32012L0039>, (Ultimo accesso 23 April 2018).

¹¹⁸ Directive 2006/86/EC as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human

Nel 2015 sono state adottate due nuove direttive della Commissione, una Direttiva di applicazione sulle procedure per la verifica di norme equivalenti di qualità e sicurezza dei tessuti e delle cellule importate (direttiva 2015/566)¹¹⁹ e una seconda che modifica la direttiva 2006/86/CE, che fornisce requisiti dettagliati sulla codifica dei tessuti e delle cellule umani (direttiva 2015/565)¹²⁰;

Le norme di qualità e di sicurezza per gli organi umani destinati ai trapianti sono stabilite dalla direttiva 2010/53/UE e dalla direttiva di esecuzione 2012/25/UE della Commissione. Questi dettagliano gli standard e le procedure per lo scambio di informazioni tra gli stati membri dell'UE riguardo agli organi umani destinati al trapianto

Nell'insieme le direttive UE stabiliscono che gli stati membri devono incoraggiare la donazione volontaria e gratuita di tessuti e cellule e devono fare in modo che l'approvvigionamento di tessuti e cellule avvenga senza fini di lucro. Non sono ammesse attività di promozione e pubblicità a sostegno della donazione al fine di offrire o cercare guadagni finanziari o vantaggi comparabili. I principi contenuti in tali norme forniscono, inoltre, anche indicazioni chiare per il consenso dei donatori e l'anonimato di tutti i dati raccolti, e istruiscono gli stati membri ad adottare misure per garantire la sicurezza dei dati.

Non riguardano, invece, la ricerca che utilizza tessuti e cellule umani (ad esempio ricerca in vitro o ricerca che utilizza modelli animali) e non interferiscono con le decisioni degli Stati membri dell'UE sulla ammissibilità o meno dell'utilizzo di specifici tipi di cellule umane, incluse le embrionali e/o le cellule staminali.

tissues and cells, available at <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32006L0086>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

¹¹⁹ Commission Directive (EU) 2015/566 of 8 April 2015 implementing Directive 2004/23/EC as regards the procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety of imported tissues and cells, disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0566>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

¹²⁰ Commission Directive (EU) 2015/565 of 8 April 2015 amending Directive 2006/86/EC as regards certain technical requirements for the coding of human tissues and cells, disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0565>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

¹²¹ Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on Standards of quality and safety of human organs intended for transplantation, disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM%3A32010D0179>, (Ultimo accesso 23 April 2018).

¹²² Commission Implementing Directive 2012/25/EU laying down information procedures for the exchange between member states of human organs intended for transplantation, disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A22014D0179>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

Per questo aspetto, infatti, è prevalso a livello di politica europea un «principio di sussidiarietà» che lascia la scelta ai singoli stati membri. Allo stesso modo, queste direttive non interferiscono con le disposizioni dei singoli stati che definiscono il termine legale di "persona" o "individuo".

Quando i tessuti e le cellule umani sono utilizzati nella fabbricazione di prodotti classificabili come terapia genica, terapia cellulare somatica o ingegneria tissutale, si applica il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio sui medicinali per terapie avanzate ("Regolamento ATMP")¹²³. Per tali prodotti derivati da tessuti e cellule umani, la direttiva 2004/23/CE e le sue direttive di applicazione si applicano solo alla fase di donazione, approvvigionamento e test¹²⁴.

Al reg. n. 1394/2007/CE sono poi seguite la dir. n. 2009/120 (recepita nell'ordinamento italiano con d.m. 18 maggio 2010) che ha modificato la direttiva generale sui farmaci per uso umano con particolare riguardo alle terapie avanzate; e le linee guida (da dicembre 2009) sulle buone pratiche di sperimentazione clinica nell'uso di cellule e tessuti¹²⁵

Le sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali contenenti cellule e tessuti umani devono essere conformi alle norme di qualità e di sicurezza stabilite dalla direttiva 2004/23 /CE e alle sue direttive di applicazione, oltre alla legislazione dell'UE sulle sperimentazioni cliniche¹²⁶. Le direttive UE sui dispositivi medici impiantabili attivi (90/385 / CEE) e sui dispositivi medici (93/42 / CEE) sono abrogate e sostituite dal Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 5 aprile 2017, relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009. I requisiti rivisti comprendono dispositivi medici combinati con tessuti e cellule e dispositivi medici che incorporano derivati non vitali di tessuti o cellule umani.

¹²³ Regulation (EC) No. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004, disponibile su: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32007R1394>, (Ultimo accesso 23 April 2018).

¹²⁴ Cfr. Eudralex [collection of rules and regulations governing medicinal products in the European Union], disponibile su: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

¹²⁵ EC –Enterprise and Industry Directorate General, Detailed Guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal product, disponibile su: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf, (Ultimo accesso 23 aprile 2018).

¹²⁶ EU legislation on clinical trials, disponibile su: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en, (Ultimo accesso 23 April 2018).

1.3.1 I nuovi farmaci biologici: le Terapie Avanzate

Come è stato evidenziato, già a partire dagli anni '90, le istituzioni dell'UE hanno messo in atto diversi strumenti normativi con l'obiettivo di armonizzare a livello europeo l'utilizzo delle terapie cellulari e tissutali, dal momento che una varietà di differenti approcci normativi esisteva nei singoli paesi. Due sono i documenti principali emanati dal Parlamento e dal Consiglio d'Europa, la Direttiva 2004/23/EC e il Regolamento (EC) 1394/2007. Quest'ultimo, in particolare, si applica ai prodotti *«che sono destinati a essere immessi sul mercato negli Stati membri e sono preparati industrialmente o fabbricati con un metodo che comporta un processo industriale»*.

Il Regolamento non fornisce una definizione diretta di Terapie Avanzate ma elenca tre classi di prodotti che rientrano nella definizione: prodotti di terapia genica, (GTMPs), prodotti di terapia cellulare somatica (CTMPs) e prodotti di ingegneria tissutale (TEPs).

Gli «Advanced Therapy Medicinal Products» (ATMPs), rappresentano una nuova categoria di farmaci nella legislazione dell'UE: a partire dall'entrata in vigore del Regolamento tutti i prodotti di Terapia Avanzata (TA) sono infatti considerati prodotti medicinali dal punto di vista giuridico/legale e in quanto tali, devono sottostare alla disciplina nazionale e comunitaria che regola lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci. Le cellule che compongono i prodotti per TA possono essere di origine umana, animale, o entrambe; possono essere vitali o non vitali e possono essere abbinati con altre sostanze come biomolecole, sostanze chimiche, supporti o matrici biodegradabili. Sono esclusi dalla definizione i prodotti che contengono esclusivamente cellule non vitali e che non agiscono principalmente con azione farmacologica, immunologica, o metabolica¹²⁷.

A differenza di quanto avvenuto negli U.S., i regolatori europei hanno scelto di comprendere all'interno della stessa normativa, l'utilizzo di materiale umano e non umano¹²⁸.

¹²⁷ Commission Directive (EU) 2015/565 of 8 April 2015 amending Directive 2006/86/EC as regards certain technical requirements for the coding of human tissues and cells, disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0565>, (Ultimo accesso, 23 April 2018).

¹²⁸ Per una trattazione dell'argomento cfr. M. Tallacchini, *Medical Technologies and EU Law: The Evolution of Regulatory Approaches and Governance*, Oxford: Oxford University Press, 2017, Collected courses of the Academy of European Law; 24/2.

Il Regolamento, infatti, disciplina anche l'utilizzo di cellule e tessuti di origine animale: terapia cellulare somatica e prodotti di ingegneria tissutale possono contenere cellule di origine umana e/o animale e nei prodotti di ingegneria tissutale, cellule allogene o xenogene possono essere associate con dispositivi medici ex vivo o in vivo (come microcapsule, matrici e scaffolds, biodegradabili o non).

Il Regolamento 1394/2007 introduce il concetto di *manipolazione minima* e *manipolazione sostanziale*, stabilendo che, se un prodotto a base di cellule viene sottoposto ad una manipolazione rilevante o è impiegato nel ricevente per funzioni che non sono le stesse che aveva nel donatore, rientra nella categoria di medicinale per TA. Quindi in caso di manipolazione minima di un prodotto cellulare, gli aspetti regolatori saranno soggetti alla Direttiva 2004/23/CE e relativi allegati, mentre nell'ipotesi in cui la manipolazione sia estensiva o rilevante, i prodotti saranno soggetti alla normativa di cui alla Direttiva 2004/23/CE solo per quanto concerne l'approvvigionamento e il controllo mentre la lavorazione, lo stoccaggio e la distribuzione saranno disciplinati dal regolamento n. 1394/2007.

In merito alla questione se un determinato prodotto debba essere classificato come medicinale o altro, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in qualità di autorità competente italiana per i farmaci, afferma che la normativa europea prevede tassativamente che, in caso di incertezza se un prodotto può rientrare contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applica la normativa dei medicinali¹²⁹.

Come ha messo in luce Maria Chiara Tallacchini¹³⁰, nella sua analisi bio-politica sulla corporeità cellulare e tissutale dei cittadini europei nella «giuridificazione europea del corpo» e sulle modalità con cui a livello politico sono state regolamentate le innovazioni biotecnologiche che coinvolgono cellule e tessuti, ad un certo punto si è verificato un passaggio sostanziale e cioè che prodotti e cellule di origine umana sono stati di fatto introdotti in un mercato e sono diventati commerciabili.

Come evidenzia l'autrice, la direttiva n.2004/23/CE «*esplicita una specifica filosofia europea in tema di materiali biologici. Pur mirata alla definizione di norme di qualità*

¹²⁹ Agenzia italiana del farmaco (AIFA) <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/terapie-avanzate>.
(Ultimo accesso il 23 aprile 2018)

¹³⁰ M. Tallacchini, *Cellule e tessuti come terapie avanzate: una biopolitica europea*, in S. Canestrari, Trattato di biodiritto. Il governo del corpo, Giuffrè Editore, 2011, pag. 1065.

e sicurezza per i materiali biologici umani destinati ad applicazioni umane, la direttiva va oltre, elaborando una visione prescrittiva del cittadino europeo in questo settore. Osservando che siamo tutti donatori potenziali, il documento afferma il ruolo centrale dei cittadini della Comunità che sono disposti a fare dono dei propri materiali, e introduce a livello comunitario la filosofia della donazione volontaria e gratuita, dell'anonimato del donatore e del ricevente, dell'altruismo del donatore e della solidarietà tra donatore e ricevente».

Ma «una volta che i materiali sono stati donati e il cittadino-donatore ha adeguatamente consentito, cellule e tessuti entrano in una complessa rete di trasformazioni che, avendo espropriato l'individuo di ogni forma di competenza rispetto ai processi decisionali successivi, lo riammette nel quadro normativo come consumatore di Terapie Avanzate».

Insieme, la Direttiva n.2004/23/CE e il Regolamento, hanno definito e accuratamente separato i due domini della donazione volontaria da parte di cittadini e la realtà del mercato europeo dei tessuti. In altre parole, i cittadini europei sono invitati a donare i loro materiali biologici esclusivamente per motivi di solidarietà ma di fatto lo scenario di uno sviluppo commerciale non è escluso. Il Regolamento n. 1394/2007/CE non entra nel dettaglio di una definizione della proprietà del materiale donato ma si limita a prevedere che «le cellule o i tessuti umani contenuti nei medicinali per Terapie Avanzate dovrebbero provenire da donazioni volontarie e gratuite¹³¹».

Quello che accade per la prima volta è che, a livello legislativo, il corpo, uscendo fuori dalla disciplina degli organi e del sangue, entra nella categoria del prodotto commerciabile insieme a nuove ontologie: prima tra tutte, quella che porta alla distinzione tra parte *naturale* e parte manipolata o *bio-artefatta*.

Mentre la direttiva 2004/23 (CE) limita la sua applicazione agli atti di donazione e approvvigionamento di tessuti e cellule umani, e la direttiva 2006/86/CE (modificata dalla Direttiva UE 2006/17/CE) riguarda gli aspetti relativi alla sicurezza della donazione, la competenza a definire la soglia legale tra tessuti *naturali* e *fabbricati* viene assegnata alla DG Enterprise & Industry.

Il regolamento ATMP è stato concepito con i seguenti obiettivi: consentire la libera circolazione degli ATMP all'interno del mercato dell'UE; un migliore accesso dei

¹³¹ C. Pintus, *ibid.*

pazienti alle terapie innovative; il raggiungimento del più alto livello di protezione possibile della salute di tutte le persone coinvolte, la competitività dell'UE in un'area chiave della biotecnologia insieme al sostegno della crescita per un'industria emergente.

Come hanno considerato alcuni autori, la domanda critica è la seguente: «in che modo l'insieme degli HCT/P's (Human Cells, Tissues and Cellular and Tissue-based Products) originati da donazioni altruistiche e forniti da banche pubbliche non-profit e da banche di tessuti può diventare un medicinale commerciale?¹³²». La questione chiave riguarda il fatto che il trattamento (ingegneristico) di cellule e tessuti umani genera un prodotto che presenta un valore aggiuntivo sotto forma di processo tecnologico. Si potrebbero considerare gli HCT/P's come "prodotti a doppia componente" costituiti da materiale corporeo umano *plus* un valore aggiunto sotto forma di lavoro che su di essi è stato effettuato. Entrambe le componenti posseggono chiaramente uno status morale diverso, il che porta a un dilemma etico; il materiale corporeo umano non è un bene commerciabile, mentre il processo tecnologico aggiunto (know-how) può esserlo e chiaramente lo è. Ciò potrebbe implicare che la commercializzazione di materiale corporeo umano (previsto effetto pregiudizievole) potrebbe essere giustificato se e quando gli stabilimenti di tessuti agiscano in buona fede producendo HCT/P's utili come terapie significative, ad esempio salvavita (effetto positivo per le circostanze). La buona fede dei produttori potrebbe riflettersi in un prezzo di costo degli HCT/P's che comprende solo il processo tecnologico aggiunto e dunque eticamente accettabile. Come sottolineato da diversi autori, che hanno analizzato questi aspetti, per far fronte a questa problematica in piena trasparenza, la Commissione Europea dovrebbe pubblicare un documento interpretativo e chiarificatore sulle modalità di immissione sul mercato degli ATMP che rientrano nel campo di applicazione globale della legislazione comunitaria sui medicinali, ovvero «medicinali per uso umano destinati ad essere immessi sul mercato negli Stati membri e preparati industrialmente o fabbricati con un metodo che comporta un processo industriale¹³³».

La complessa questione bio-politica dell'insieme delle scelte politiche in merito all'inserimento nel mercato di prodotti realizzati a partire da materiale biologico esula da questo lavoro; qui vi si è fatto cenno solo per evidenziare come la crescente capacità

¹³² Pirnay et al., *Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems*, *Cell Tissue Bank* (2013) 14:525–560.

¹³³ *Ibid.*

tecnologica di manipolazione del vivente abbia dischiuso un insieme di questioni complesse e di difficile risoluzione quali ad esempio il problema della brevettabilità del vivente. La questione ontologica circa la necessità di nuove classificazioni e definizioni a seguito della *creazione* di entità biologiche non già presenti in natura è una questione altrettanto rilevante che viene esaminata all'interno della riflessione filosofica e legale.

L'innovazione biotecnologica nel campo delle terapie cellulari, e in generale delle tecnologie della vita, mostra come alla legge sia richiesto un continuo lavoro di aggiustamento in relazione allo sviluppo tecno-scientifico oltre all'onere crescente di «imparare come governare la scienza». Per questo fine, in particolare, la legge deve diventare sempre più auto-riflessiva e intelligente nello stare dietro all'innovazione¹³⁴.

1.3.2 Il Regolamento europeo 1234/2007

Il regolamento ATMP è una *lex specialis* all'interno della direttiva 2001/83/CE sui medicinali (Unione europea 2001a) e riguarda tutti i prodotti che rientrano nel campo di applicazione globale della legislazione comunitaria sui medicinali, vale a dire i «*medicinali per uso umano destinati ad essere immessi sul mercato negli Stati membri e preparati industrialmente o fabbricati con un metodo che comporta un processo industriale*».

Ai sensi dell'articolo 1, lettera a) del Regolamento 1234/2007, è definito prodotto medicinale di terapia avanzata (Advanced Therapy Medicinal Product - ATMP), per uso umano, uno dei seguenti:

- a) un prodotto di terapia genica
- b) un prodotto di terapia cellulare somatica
- c) un prodotto di ingegneria tissutale

¹³⁴ Cfr. Tallacchini M.C., *ibid*, pag.12.

Nello specifico, la definizione si applica a cellule che sono state sottoposte a una manipolazione sostanziale e/o all'uso di cellule per una funzione nel ricevente diversa dalla funzione che le medesime avevano nel donatore¹³⁵.

Il fondamento concettuale del Regolamento sugli ATMP riguarda il fatto che un'autorizzazione all'immissione in commercio di tali prodotti deve essere ottenuta prima della commercializzazione degli stessi. A sua volta, questa autorizzazione può essere concessa solo se, dopo una valutazione scientifica della qualità del prodotto, dell'efficacia e del profilo di sicurezza, sia stato dimostrato che i benefici superano i rischi. Il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT) è un comitato specializzato e multidisciplinare statuito presso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ed è responsabile della valutazione della qualità della sicurezza e dell'efficacia di ogni prodotto che segue la procedura centralizzata per l'autorizzazione all'immissione in commercio; svolge inoltre funzione di assistenza nella preparazione di qualsiasi documento in relazione all'adempimento degli obiettivi del regolamento 1394/2007.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere presentata dal produttore del farmaco all'EMA e la decisione finale sull'autorizzazione viene presa dalla Commissione Europea. Gli sviluppatori di prodotti basati su geni, tessuti o cellule, possono chiedere un'opinione al CAT nel caso di incertezza circa la definizione del prodotto che stanno sviluppando¹³⁶. La procedura è intesa come un sostegno per gli sviluppatori, che possono così accertare in una fase iniziale di sviluppo del loro prodotto, se questo deve soddisfare i requisiti applicabili agli ATMP.

Come è stato già evidenziato, laddove il prodotto contenga cellule o tessuti umani, la direttiva 2004/23/CE sulla «definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani si applica a tutte le fasi di donazione, approvvigionamento e controllo¹³⁷».

¹³⁵ Cfr. Regolamento No. 1394/2007 CE, *ibid.*, Art 2 (c).

¹³⁶ Dall'introduzione della definizione «Terapia avanzata» si è verificato un dibattito che ha evidenziato numerose incertezze e anche posizioni scientifiche contrastanti sulle modalità di classificazione dei singoli prodotti. Per un approfondimento della questione si può confrontare il documento dell'European Medical Agency EMA - Committee for Advanced Therapies (CAT): "Overview of comments received on Reflection Paper on classification of advanced therapy medicinal products" disponibile su:
file:///C:/Users/riva_luciana/ISS/Desktop/ATMP/EMACAT2241062015.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹³⁷ Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani, disponibile su:
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex%3A32004L0023>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

In un Report del 2014 la Commissione Europea fa il punto sulla situazione dei medicinali per terapie avanzate nell'UE, analizzando l'impatto che ha avuto il regolamento e conclude che, nel complesso, «il regolamento ha protetto i pazienti da trattamenti non corretti»¹³⁸. Tuttavia, riconosce anche alcune criticità e suggerisce azioni da intraprendere per aiutare a tradurre il progresso scientifico in medicinali disponibili per i pazienti. Tali problematiche sono state anche discusse in un seminario organizzato dall'EMA il 27 maggio 2016, che ha visto il coinvolgimento di più parti interessate e a partire dal quale alcune iniziative sono già state intraprese^{139 140}.

Come si legge in un recente documento diffuso dall'EMA¹⁴¹: *“L'UE è impegnata a sostenere la crescita dei prodotti di terapia avanzata e continuerà a monitorare i processi nel settore per garantire che il quadro normativo supporti e non ne ostacoli lo sviluppo. Si prevede che l'attuazione delle azioni proposte aumenterà l'opportunità per i pazienti di essere trattati con nuove terapie (attraverso l'iscrizione a studi clinici e l'autorizzazione all'utilizzo di nuovi prodotti). Inoltre, un quadro normativo perfezionato contribuirà anche a promuovere l'innovazione, gli investimenti e la competitività del settore biotecnologico dell'UE cercando al contempo di garantire l'accesso ai pazienti».*

Il regolamento 1395/2007 conferisce agli Stati membri il potere di autorizzare l'uso del prodotto di terapia avanzata preparato su misura, su base non routinaria, in assenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, a condizione che l'utilizzo sia destinato a singoli pazienti in un ospedale e sotto la responsabilità professionale di un medico. Questa «esenzione ospedaliera» richiede comunque

¹³⁸ “Report on the application of the Regulation (EC) No 1394/2007 on Advanced Therapy Medicinal Products”, The European Commission, disponibile su: https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies/developments_en, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹³⁹ European Medicines Agency (EMA) “Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe Outcome of a multi-stakeholder meeting with experts and regulators held at EMA on Friday 27 May 2016”, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁴⁰ European Medicines Agency (EMA) “Issues identified by stakeholders: follow-up from EMA’s ATMP workshop”, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/02/WC500220952.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁴¹ “European Commission-DG Health and Food Safety and European Medicines Agency Action Plan on ATMPs”, 31 maggio 2018, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/10/news_detail_002831.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, (Ultimo accesso 5 giugno 2018), traduzione dell'autore.

l'applicazione dei requisiti nazionali in materia di qualità, tracciabilità e farmacovigilanza equivalenti a quelli richiesti per i medicinali autorizzati¹⁴².

Ai sensi dell'articolo 28, paragrafo 2, del Regolamento¹⁴³, la cosiddetta clausola di «esenzione ospedaliera», gli Stati membri possono consentire l'uso di ATMP nei loro territori senza la necessità di un'autorizzazione all'immissione in commercio. Tali prodotti sono realizzati sotto la responsabilità di un medico e devono essere utilizzati esclusivamente nello Stato membro in cui sono prodotti.

Inoltre, l'«esenzione ospedaliera» per gli ATMP deve essere autorizzata dalla specifica autorità nazionale competente e devono essere rispettati gli stessi requisiti nazionali relativi alla qualità, alla tracciabilità e alla farmacovigilanza che si applicano ai medicinali autorizzati.

Il vantaggio di tale procedura risiede nel fatto che i pazienti possono ricevere i trattamenti ATMP necessari quando nessun prodotto utile ha ancora ricevuto un'autorizzazione e beneficiare così della ricerca clinica in corso, in particolare in aree in cui le necessità mediche sono ancora insoddisfatte. Gli ATMP di esenzione ospedaliera possono anche essere una preziosa fonte di esperienza clinica a supporto di future domande di autorizzazione all'immissione in commercio¹⁴⁴.

Tuttavia, l'esenzione ospedaliera non è da intendersi come la via principale per la commercializzazione degli ATMP. I dati della sperimentazione clinica richiesti per dimostrare un rapporto favorevole rischio-beneficio, infatti, non sono di solito ancora disponibili per i prodotti utilizzati in esenzione ospedaliera. Inoltre, poiché i prodotti in esenzione ospedaliera possono essere utilizzati in uno Stato membro solo in base alla legislazione specifica (diversamente dagli ATMP autorizzati a livello centrale), tale utilizzo al posto della via di autorizzazione all'immissione in commercio, di fatto potrebbe privare vasti gruppi di pazienti in tutta Europa dei benefici di una terapia¹⁴⁵.

Nel corso della consultazione con l'EMA del 2016, diversi gruppi di interesse, sia da parte dell'industria che del mondo accademico che delle Università e degli enti di

¹⁴² Cfr. EMA "European Commission-DG Health and Food Safety and European Medicines Agency Action Plan on ATMPs", disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/10/WC500237029.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁴³ Regulation (EC) NO 1394/2007, *ibid.*

¹⁴⁴ EMA "Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe". Outcome of a multi-stakeholder meeting with experts and regulators held at EMA on Friday 27 May 2016 *ibid.*, pag.7, traduzione dell'autore.

¹⁴⁵ *ivi.*

ricerca, hanno chiesto l'armonizzazione dei criteri per le procedure di esenzione ospedaliera in tutta l'UE. Hanno anche chiesto una maggiore trasparenza sui risultati dell'utilizzo di tali prodotti, in modo che industria, mondo accademico, autorità di regolamentazione e persino i pazienti possano sapere più facilmente quali prodotti sono stati utilizzati e per quali indicazioni. Proposte specifiche riguardano registri facilmente accessibili, database elettronici e una raccolta sistematica di dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza degli ATMP utilizzati in esenzione ospedaliera.

Infine, i partecipanti hanno discusso lo scopo dell'esenzione ospedaliera. Considerando che in molti casi mancano dati adeguati sull'efficacia e la sicurezza, i partecipanti alla consultazione hanno riconosciuto il più alto valore di una tale procedura di utilizzo solo in situazioni di elevata necessità medica in cui non siano disponibili alternative o prodotti autorizzati. Una volta che un medicinale autorizzato è disponibile per una specifica indicazione l'utilizzo in esenzione ospedaliera di un equivalente dovrebbe cessare. Questo approccio ridurrebbe al minimo la concorrenza tra medicinali autorizzati e prodotti di esenzione ospedaliera e incentiverebbe lo sviluppo di terapie con comprovata qualità e beneficio clinico. I rappresentanti dei pazienti hanno sottolineato l'importanza di garantire che le persone in stato di necessità abbiano un buon accesso ai trattamenti necessari e che la ricerca clinica non sia ostacolata¹⁴⁶.

In Italia, nel caso in cui un medicinale di terapia avanzata soddisfi una serie di requisiti, e previo parere della Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA, attraverso la legge 648 del 23 dicembre 1996, potrebbe essere erogato a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN)¹⁴⁷.

Il D.M. del 16 gennaio 2015¹⁴⁸ stabilisce le specifiche tecniche per il rilascio dell'autorizzazione da parte dell'AIFA per la produzione e l'utilizzazione di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva in applicazione dell'art. 28 del Regolamento Europeo 1394/2007CE, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente.

¹⁴⁶ *Ibidem*, pag. 8.

¹⁴⁷ Cfr. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Legge 648 del 23 dicembre 1996, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/legge-64896-fondo-5-uso-compassionevole>, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹⁴⁸ Decreto ministeriale 16 gennaio 2015: "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva", http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2015-03-09&atto.codiceRedazionale=15A01704&elenco30giorni=false, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

L'autorizzazione alla produzione di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva è rilasciata dall'AIFA alla struttura che produce il medicinale.

Il Decreto stabilisce che per «preparazione su base non ripetitiva» si deve intendere la preparazione non routinaria realizzata anche per un ciclo di somministrazioni, da utilizzare esclusivamente in un ospedale pubblico, clinica universitaria o istituto di ricovero e cura a carattere scientifico siti nel territorio nazionale, sotto l'esclusiva responsabilità professionale di un medico, in esecuzione di una prescrizione medica individuale per un prodotto specifico destinato ad un determinato paziente¹⁴⁹.

Come è specificato nel testo però, esso non disciplina l'impiego terapeutico di medicinali per terapie avanzate sottoposti a sperimentazione clinica, che resta consentito alle condizioni previste dal decreto ministeriale 8 maggio 2003 e successive modificazioni e integrazioni¹⁵⁰. Il 2 dicembre 2017 è entrato in vigore il nuovo Decreto Ministeriale che ha abrogato il DM 8 maggio 2003¹⁵¹. Quest'ultimo sarà preso in esame nelle pagine successive, nel paragrafo relativo alle cure compassionevoli.

Di seguito alcune ulteriori considerazioni sul significato di utilizzo in «preparazione su base non ripetitiva» specifico per le terapie avanzate.

L'autorizzazione all'utilizzo di medicinali per terapie avanzate, preparati su base non ripetitiva, può essere richiesta solo nei casi in cui non vi sia valida alternativa terapeutica o nei casi di urgenza ed emergenza che pongono il paziente in pericolo di vita o di grave danno alla salute. In particolare è previsto che:

- i. La domanda di autorizzazione deve essere corredata dal protocollo di trattamento proposto, dal parere favorevole del comitato etico, esclusivamente per i profili di competenza, e da documentazione idonea a consentire una congrua valutazione del rapporto tra i rischi prevedibili e i benefici ipotizzabili del trattamento proposto.

¹⁴⁹ D.M.16 gennaio 2015, *ibidem*, Art. 3.

¹⁵⁰ D.M. 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", disciplina in Italia l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali, per un uso al di fuori della sperimentazione clinica, a pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche. Il Decreto è pubblicato in G.U. n.173 del 28/7/2003, http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Decreto_Ministeriale_8_maggio_2003.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁵¹ D.M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/02/17A07305/SG>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

ii. La domanda di autorizzazione deve essere corredata di tutti i dati di sicurezza ed efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche eventualmente disponibili e il fondamento razionale del trattamento proposto, con specifico riferimento alle caratteristiche biologiche delle popolazioni cellulari impiegate, al meccanismo d'azione ipotizzato e alla congruità della via di somministrazione in relazione alla eziologia, patogenesi e storia naturale della patologia per la quale è richiesto l'impiego del medicinale.

Il medico prescrittore ed il medico utilizzatore hanno il dovere di somministrare il medicinale solo dopo il rilascio del consenso informato del paziente da trattare o del suo tutore; somministrare il medicinale nel rispetto dei principi della buona pratica clinica e secondo il protocollo approvato dal Comitato etico; assicurare i requisiti di tracciabilità del prodotto e del paziente trattato per un periodo di trenta anni, ai sensi dell'art. 15 del Regolamento n. 1394/2007/CE e segnalare all'AIFA ogni evento avverso, inclusa l'assenza di efficacia¹⁵².

Dunque la «preparazione e somministrazione su base non ripetitiva» di un medicinale di terapia avanzata rappresenta una modalità di accesso al farmaco dal significato e dalle procedure differenti da quelle di uno studio clinico¹⁵³ e dall'uso compassionevole¹⁵⁴.

Così come per tutti gli altri medicinali, la sperimentazione clinica di medicinali di terapia avanzata prevede la partecipazione di molti operatori, l'AIFA per l'autorizzazione degli studi/emendamenti di ogni Fase, l'Istituto Superiore di Sanità per il parere consultivo sugli studi/emendamenti di Fase I, i Comitati Etici per i pareri di merito nelle strutture sanitarie in cui si svolge lo studio clinico¹⁵⁵.

I Comitati etici indipendenti sono gli organismi designati per approvare e sottoporre a revisione la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani, inclusa la logica

¹⁵² D.M.16 gennaio 2015, *ibidem*, Art. 5.

¹⁵³ Per “studio clinico” si intende uno “Studio di tipo sperimentale caratterizzato dalla somministrazione di un trattamento e dalla valutazione dei suoi effetti” cfr. AIFA <http://www.agenziafarmaco.gov.it/glossary/term/1479>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁵⁴ Per “uso compassionevole” si intende “la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di: 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente; 2) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate; 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale, cfr D.M. 7 settembre 2017, *ibidem*, Art 1.

¹⁵⁵ Cfr. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), “La sperimentazione clinica”, <http://www.aifa.gov.it/content/la-sperimentazione-clinica>.

scientifica per l'applicazione clinica di una nuova terapia. Come si legge nelle linee guida per la buona pratica clinica realizzate dall'EMA e specifiche per i prodotti medicinali di terapia avanzata¹⁵⁶, i comitati etici dovrebbero considerare la natura irreversibile di alcune terapie geniche e cellulari e valutare l'accettabilità etica di ogni sperimentazione. Essi dovrebbero altresì verificare la tracciabilità e le garanzie appropriate in materia di protezione dei dati personali e riservatezza. Il consenso informato scritto per la somministrazione di una terapia cellulare è considerato un prerequisito, come in qualsiasi studio clinico.

È importante ribadire che, nell'Unione Europea, qualunque prodotto di terapia avanzata è considerato un medicinale. Ne consegue che il quadro normativo generale che disciplina i medicinali (comprese, ma non solo, le norme sulla produzione, distribuzione, imballaggio, etichettatura, valutazione dei rischi e dei benefici, determinazione dei dati necessari per dimostrare efficacia e sicurezza, farmacovigilanza e pubblicità dei medicinali) deve essere applicato. Quando si utilizzano i termini *cellule* o *terapia cellulare*, questi possono riferirsi a situazioni regolamentate come ATMP nell'Unione europea e qualsiasi operatore intenda trattare, immagazzinare, distribuire o utilizzare cellule di derivazione umana deve prima chiedere consiglio alle autorità nazionali sul quadro giuridico appropriato e applicabile.

L'uso dei prodotti medicinali di terapia avanzata in ambito sperimentale è soggetto alle norme dell'UE sulle sperimentazioni cliniche. In Europa, gli studi clinici con prodotti di terapia avanzata (ATMPs), sono regolati allo stesso modo delle sperimentazioni dei farmaci e devono seguire le stesse procedure di autorizzazione richieste dalle autorità competenti. La Commissione europea ha pubblicato, inoltre, una serie di linee guida di Good Manufacturing Practice (GMP) specifiche per gli ATMPs¹⁵⁷.

Il modo in cui le sperimentazioni cliniche verranno condotte nell'Unione europea (UE) subirà un cambiamento importante quando entrerà in applicazione il nuovo regolamento sulla sperimentazione clinica, presumibilmente nel 2019¹⁵⁸. Il regolamento

¹⁵⁶ EMA "Guidelines on good clinical practice ("GCP") specific to advanced therapy medicinal products" disponibile su:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000641.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹⁵⁷ EMA "Guidelines on good clinical practice ("GCP") specific to advanced therapy medicinal products"

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000641.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹⁵⁸ "Clinical Trial Regulation EU No. 536/2014", EMA,

armonizza i processi di valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche in tutta l'UE tramite un portale e una banca dati centralizzata. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) istituirà e manterrà il portale e la banca dati, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione europea. L'obiettivo del regolamento 536/2014 è di creare un ambiente favorevole alla conduzione di sperimentazioni cliniche nell'UE, assicurando i più alti standard di sicurezza per i partecipanti e una maggiore trasparenza delle informazioni sugli studi. Come precisa l'EMA, il regolamento richiederà, in particolare, regole coerenti in tutta l'UE e che le informazioni sull'autorizzazione, sulla condotta e sui risultati di ciascuna sperimentazione clinica siano pubblicamente disponibili¹⁵⁹.

Ciò dovrebbe aumentare l'efficienza di tutte le sperimentazioni in Europa e favorire l'innovazione e la ricerca, contribuendo nel contempo a evitare inutili duplicazioni di studi clinici o ripetizioni di quelli che non hanno avuto risultati positivi.

Il Regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio è stato pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea il 16 aprile 2014 e quando entrerà in vigore, sostituirà l'attuale direttiva clinica CE (CE) n. 2001/20/CE¹⁶⁰ e le singole legislazioni nazionali messe in atto per attuare tale direttiva. Si applicherà anche agli studi clinici realizzati ai sensi della legislazione precedente se sono ancora in corso tre anni dopo l'entrata in vigore del regolamento¹⁶¹.

Anche dopo l'entrata in vigore del Regolamento 536/2014, l'autorizzazione e il controllo delle sperimentazioni cliniche resteranno di competenza degli Stati membri, con l'EMA che gestirà il database e controllerà la pubblicazione dei contenuti sul sito web pubblico.

1.3.3 Programmi di “licenza adattativa” per i medicinali

In risposta alle richieste di un accesso più rapido a prodotti medicinali innovativi, i sostenitori di percorsi regolatori più flessibili hanno proposto una metodologia di

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df, (Ultimo accesso 23 maggio 2018)

¹⁵⁹ *ivi*.

¹⁶⁰ European Commission “Clinical trials - Directive 2001/20/EC”, https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive_en, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹⁶¹ *ivi*.

sviluppo definita "adattativa" e alternativa ai percorsi tradizionali¹⁶². Questo approccio prevede che le prove di evidenza siano raccolte e valutate attraverso un procedimento iterativo piuttosto che in un processo di prova cumulativo graduale; secondo il "Massachusetts Institute of Technology (MIT) Center for Biomedical Innovation": «la licenza adattativa cerca di massimizzare l'impatto positivo che i nuovi farmaci hanno sulla salute pubblica bilanciando un accesso tempestivo dei pazienti gravemente malati con la necessità di raccogliere informazioni adeguate sui benefici e i rischi, in modo tale da favorire le migliori decisioni per la cura del paziente¹⁶³».

Come è stato evidenziato, una delle principali sfide nella regolamentazione dei farmaci a base di cellule è quella di riuscire a bilanciare le richieste di accesso anticipato a terapie innovative con la necessità di una solida evidenza scientifica che ne dimostri la sicurezza e l'efficacia. Nel marzo 2014, l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha lanciato un programma pilota di "licenza adattativa" per cercare di rafforzare l'accesso dei pazienti a nuovi farmaci. Come ha dichiarato l'EMA: «*si tratta di un processo prospettico pianificato, che inizia con l'autorizzazione anticipata di un medicinale in una popolazione ristretta di pazienti, seguita da fasi di raccolta dei risultati e adattamenti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ampliare l'accesso alla medicina a popolazioni di pazienti più ampie*¹⁶⁴».

Come approccio complessivo, la concessione di licenze adattive richiede il coinvolgimento di tutte le parti interessate che hanno un ruolo nel determinare l'accesso del paziente, tra cui l'EMA, l'industria, gli enti di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), le organizzazioni che emettono linee guida per il trattamento clinico e le associazioni dei pazienti. Come dichiara ancora l'EMA: «*l'approccio mira a massimizzare l'impatto positivo dei nuovi farmaci sulla salute pubblica bilanciando un accesso tempestivo per i pazienti con la necessità di fornire informazioni adeguate in evoluzione sui benefici e rischi dei prodotti*». Nel 2016, l'agenzia ha rilasciato un report conclusivo in cui si sottolinea che tali approcci di sviluppo mediante «percorsi adattativi» dovrebbero riguardare quelle patologie mediche per cui non vi è ancora una

¹⁶² T. Lee, T. Lysaght, (2017) 14:1 SCRIPTed 81.

¹⁶³ H-G Eichler et al., "Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval" (2012) 91 Clinical Pharmacology & Therapeutics 426-437.

¹⁶⁴ EMA: "European Medicines Agency launches adaptive licensing pilot project", http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/03/WC500163410.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018), traduzione dell'autore.

cura disponibile e per le quali i dati non possono essere acquisiti tramite studi clinici randomizzati¹⁶⁵. Il workshop ha anche riconosciuto il valore del coinvolgimento di tutte le parti interessate nelle discussioni critiche sullo sviluppo dei farmaci e la necessità di decisioni accurate per soddisfare le esigenze mediche urgenti, senza mettere a rischio i pazienti. Infine, è stato riconosciuto il bisogno di sforzi continui per migliorare l'accesso e garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari.

L'EMA non è il primo ente regolatore ad adottare un simile approccio: la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti ha implementato programmi simili denominati: "Accelerated Approval Program"¹⁶⁶. Una preoccupazione sollevata da alcuni autori in merito a questi programmi riguarda la possibilità di un abbassamento significativo degli standard necessari per stabilire l'efficacia e la sicurezza clinica di prodotti biologici altamente innovativi, ponendo così maggiori rischi sui pazienti senza alcuna certezza del beneficio clinico. Inoltre, questi programmi vengono realizzati oggi all'interno di un contesto in cui cliniche private commercializzano interventi basati su cellule staminali, direttamente ai pazienti, senza prove scientifiche che ne dimostrino sicurezza ed efficacia. Queste ultime attività potrebbero intensificarsi in contesti normativi che consentono l'autorizzazione di medicinali innovativi privi di prove rigorose che ne dimostrino la validità¹⁶⁷.

Sebbene l'EMA ritenga che la progettazione di studi clinici tradizionali sia poco adatta per facilitare un efficiente processo di sviluppo dei farmaci a base di cellule¹⁶⁸, molti autori si sono dichiarati scettici sull'idoneità della progettazione di studi adattivi come paradigma alternativo in particolare per i trattamenti basati sulle cellule staminali¹⁶⁹. Altri hanno sostenuto che lo schema di "licenza adattativa" sia ridondante perché i meccanismi di regolamentazione esistenti, come i programmi di uso compassionevole, già consentono ai pazienti un accesso privilegiato verso prodotti ancora in sperimentazione¹⁷⁰.

¹⁶⁵ Cfr. EMA "Adaptive Pathways Workshop" 8 dicembre 2016, pag.10, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/02/WC500222153.pdf, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

¹⁶⁶ T. Lee, 2017, op.cit. *ibidem*, pag 85.

¹⁶⁷ *Ibidem*.

¹⁶⁸ EMA, *Adaptive Pathways: a Future Approach to Bring New Medicines to Patients?*, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002234.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁶⁹ Alessandro Blasimme and Emmanuelle Rial-Sebbag, *Regulation of Cell-Based Therapies in Europe: Current Challenges and Emerging Issues*, *Stem Cells and Development*, 2013; 14-19.

¹⁷⁰ Courtney Davis et al., *Adaptive Pathways' to Drug Authorisation: Adapting to Industry?*, *BMJ*, 2016:354.

1.3.4 Le cure compassionevoli

Con uso compassionevole si intende generalmente l'uso di farmaci non approvati al di fuori di uno studio clinico¹⁷¹. Regolamentazioni per l'uso compassionevole sono oggi vigenti negli Stati Uniti, in Canada, nella maggior parte dei paesi dell'Unione europea (ad esempio Francia, Italia, Spagna e Germania), Australia e Brasile^{172 173}. Esistono differenze sostanziali tra i regolamenti adottati nei singoli paesi ed il requisito della previa approvazione da parte di un comitato etico è obbligatorio solo in alcuni¹⁷⁴. In Australia, ad esempio, è obbligatorio ma solo per programmi che coinvolgono gruppi di pazienti: il trattamento compassionevole di singoli pazienti è esente¹⁷⁵.

Numerosi autori hanno sottolineato come l'approvazione di un comitato etico indipendente dovrebbe essere un requisito obbligatorio sempre, anche per l'uso compassionevole¹⁷⁶.

In Italia, in particolare, ai sensi dell'Art. 4 del DM 7 settembre 2017¹⁷⁷, la richiesta di autorizzazione all'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (uso cosiddetto compassionevole) deve essere previamente sottoposta alla valutazione del competente Comitato etico, corredata dai seguenti documenti: a) motivazione clinica della richiesta; b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività nelle sperimentazioni cliniche sulle quali si fonda la richiesta; c) grado di comparabilità dei pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche e di coloro per i quali è formulata la richiesta o, per le sole malattie e tumori rari, la sussistenza almeno di un comune meccanismo d'azione che renda prevedibile un beneficio clinico sulla base delle evidenze disponibili per il medicinale; d) dati pertinenti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità

¹⁷¹ Borysowski et al. BMC Medicine, 2017; 15:136.

¹⁷² Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. *An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states*. *Intractable Rare Dis Res.* 2016; 5:244–54.

¹⁷³ Tsuyuki K, Yano K, Watanabe N, Aruga A, Yamato M. *Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan*. *Regener. Ther.* 2016; 4:18–26.

¹⁷⁴ Walker MJ, Rogers WA, Entwistle V. *Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations*. *Am J Bioeth.* 2014; 14:3–15.

¹⁷⁵ Walker MJ, 2017, *ibidem*.

¹⁷⁶ Borysowski et al., 2014, *ibidem*.

¹⁷⁷ D.M. 7 settembre 2017, *supra*, 132.

e all'efficacia; e) modello di informazione al paziente; f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale; g) modalità di raccolta dati; h) dichiarazione di assunzione di responsabilità al trattamento secondo protocollo da parte del medico richiedente. Il Comitato etico trasmette all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) il proprio parere, la quale, come si legge nel decreto (Art. 4.4) «ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale».

In Europa, l'articolo 6 della direttiva 2001/83/CE¹⁷⁸ stabilisce che tutti i farmaci siano autorizzati prima della commercializzazione nella Comunità europea. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), nelle «Linee Guida sull'utilizzo compassionevole dei medicinali, ai sensi dell'articolo 83 del regolamento (CE) n. 726/2004, afferma che: «Un'opzione di trattamento per i pazienti nell'Unione europea affetti da una malattia per la quale non esiste una terapia alternativa autorizzata soddisfacente o che non possono partecipare a una sperimentazione clinica, può essere l'uso di un medicinale non autorizzato in un programma di uso compassionevole. Questi programmi hanno lo scopo di favorire la disponibilità di nuove opzioni di trattamento che sono ancora in fase di sviluppo.

I programmi nazionali di uso compassionevole, che rendono disponibili medicinali per uno specifico paziente o per coorti di pazienti, sono disciplinati dal legislatore dei singoli Stati membri (SM)»¹⁷⁹.

Comparando l'utilizzo compassionevole con le sperimentazioni cliniche (*clinical trials*), l'EMA sottolinea come: «[...] da un punto di vista metodologico, gli studi clinici rappresentano l'unico mezzo per ottenere dati di efficacia e sicurezza affidabili e interpretabili per un medicinale. Sebbene i dati sulla sicurezza possano essere raccolti anche durante programmi di uso compassionevole, tali programmi non possono sostituire le sperimentazioni cliniche a scopo di indagine. L'uso compassionevole non sostituisce le prove condotte secondo la metodologia corretta. L'uso compassionevole non dovrebbe pertanto frenare l'implementazione o il proseguimento di studi clinici

¹⁷⁸ Direttiva 2001/83/EC del Parlamento europeo e del Consiglio, disponibile su: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁷⁹ EMA, *Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) no. 726/2004*, 19 luglio 2017, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

intesi a fornire informazioni essenziali relative al rapporto beneficio/rischio di un medicinale. Si deve sempre considerare la possibile inclusione in studi clinici prima di presentare ai pazienti programmi di uso compassionevole».

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), in un documento del 2015, ha trattato il tema dei trattamenti terapeutici non validati dalle autorità regolatorie, dopo aver già affrontato la questione, nel 1998, in una risposta al Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro in relazione al cosiddetto “caso Di Bella”¹⁸⁰.

Nella premessa al documento, il Comitato precisa che: «*La medicina, come ogni altra attività scientifica, ha un carattere essenzialmente paradigmatico (evidence-based) [...] e si fonda, quindi, sul vincolo etico al rispetto di regole metodologicamente consolidate di modo che la tutela della salute sia affidata a continue verifiche e a oggettivi riscontri clinici dei trattamenti messi a disposizione dei pazienti*».

In relazione all'uso compassionevole ha sottolineato come l'evoluzione degli sviluppi scientifici possa creare una sfasatura tra il normale decorso di una corretta verifica sperimentale e l'impellenza delle attese individuali¹⁸¹ e che, paradossalmente proprio la fiducia (oppure l'idea) di una scienza capace di qualsiasi cosa può alimentare la ricerca di una cura ad ogni costo, anche al di là dei dettami della scienza stessa¹⁸².

Dietro l'esigenza di allargare alcuni dei limiti normalmente previsti per la sperimentazione farmacologica si delineano aspettative, speranze, illusioni che, come si vedrà nella descrizione del caso Stamina, possono alimentare forti tensioni sociali.

Il CNB pone in particolare le seguenti domande: «fino a che punto è possibile derogare ai parametri scientifici, restando dentro gli orizzonti della scienza?» e «l'autodeterminazione del paziente implica anche il rischio di sperimentare su di sé trattamenti di cui si ignora la nocività?». Nei capitoli che seguono si cercherà approfondire i termini della discussione all'interno della quale tali quesiti sono inseriti. Nella letteratura internazionale è facile trovare differenti definizioni come ad esempio «trattamenti su basi individuali (*treatment on a named-patient basis*)»; «programmi ad

¹⁸⁰ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. “uso compassionevole)*, 27 febbraio 2015, disponibile su: http://bioetica.governo.it/media/170732/p119_2015_cura_del_singolo_trattamenti_non_validati_it.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁸¹ Comitato Nazionale per la Bioetica, *Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. “uso compassionevole)*, ibidem, pag. 6.

¹⁸² *ivi*.

accesso speciale (*special access programs*)»; «interventi non provati nella pratica clinica»; «autorizzazioni temporanee di utilizzazione»; «programmi su casi difficili»; «eccezioni per uso umanitario»; «uso non ripetitivo di terapie avanzate». Ciascuna di queste definizioni rispecchia una diversa possibile lettura di un fenomeno che è difficile tanto regolamentare quanto definire entro schemi univoci¹⁸³. Come sarà affermato più volte nel corso di questo lavoro, in particolare nella quarta parte, che descrive lo studio pilota sulla percezione del pubblico di questi temi, l'utilizzo di un linguaggio chiaro ed omogeneo appare fondamentale per garantire una comunicazione trasparente e arginare il rischio di fraintendimenti.

Il CNB, nel documento del 2015, ha auspicato «[...] di iniziare ad utilizzare un'espressione diversa da "cure compassionevoli" e sostituirla con una più efficace e più adeguata ad esprimere il concetto di "terapia non validata" che al tempo stesso eviti di confondere questo particolare tipo di percorso terapeutico con una legittima empatia nei confronti di malati con gravi patologie ad esito infausto, spesso bambini».

La definizione proposta è: "trattamenti non validati a uso personale e non ripetitivo" per porre l'attenzione sul «fatto che i trattamenti non sono ancora validati, anche se si può attingere a un insieme significativo di dati desunti dalla letteratura scientifica internazionale e a ragionevoli evidenze scientifiche, tali da giustificare l'ipotesi che tali trattamenti siano validabili (ma naturalmente non vi è la certezza che ciò poi avverrà effettivamente)¹⁸⁴»

2. QUESTIONI ETICHE DELLE TERAPIE CELLULARI

Sommario: 2.1 La ricerca traslazionale; 2.2 Il consenso informato; 2.2.1 Teoria del consenso informato; 2.2.2 Il consenso informato nelle terapie cellulari; 2.3 Il mercato dei trattamenti non provati; 2.4 Medicina Rigenerativa e Responsible Research Innovation (RRI); 2.5 Etica della responsabilità; 2.6 Il paradigma dell'etica della cura.

Nell'ultimo decennio si è verificato un importante progresso nel campo della ricerca sulle terapie cellulari che ha alimentato l'entusiasmo per il potenziale sviluppo di nuovi

¹⁸³ *ivi*.

¹⁸⁴ *ivi*.

trattamenti medici. Ad oggi, tuttavia, i successi clinici sono stati per lo più raggiunti in piccole coorti di pazienti e, prima che queste terapie possano offrire sostanziali benefici nella pratica clinica di routine molte difficoltà dovranno essere superate. Nel 2017, il report della Commissione Lancet sulle cellule staminali e la medicina rigenerativa¹⁸⁵ ha delineato le varie criticità che, nel complesso, tutta la comunità scientifica si trova ad affrontare e ha indicato una soluzione basata su una strategia coordinata e radicata sui quattro pilastri di: migliori conoscenze scientifiche, migliori modelli di finanziamento, migliore *governance* e migliore coinvolgimento del pubblico e dei pazienti. La Commissione ha affermato che, al momento, *«una combinazione di scienza di scarsa qualità, modelli di finanziamento poco chiari, speranze irrealistiche e cliniche private senza scrupoli minacciano la credibilità sociale della medicina rigenerativa e con questa, il suo stesso sviluppo. Se l'obiettivo è riuscire a passare da interventi sperimentali costruiti essenzialmente su piccola scala, ad una pratica clinica di routine, sarà necessario un sostanziale ripensamento del contratto sociale che supporta la ricerca e la pratica clinica¹⁸⁶»*. I professionisti che hanno partecipato alla stesura del documento hanno sottolineato l'importanza del finanziamento della scienza di base attraverso la quale sono state sviluppate numerose tecniche che rendono possibili gli approcci terapeutici con cellule staminali. Tuttavia, hanno altresì evidenziato come non sempre le sperimentazioni in-vitro si siano tradotte in terapie per gli esseri umani. Per migliorare il processo di traslazione essi raccomandano in primo luogo una più ampia collaborazione tra gli scienziati e i clinici.

Nel report viene sottolineato che molte terapie rigenerative, oggi, si rivolgono a persone potenzialmente vulnerabili, aspetto questo che solleva evidenti preoccupazioni di carattere etico e di sicurezza, in particolare per quanto riguarda l'utilizzo di cellule autologhe non regolamentato. La scintilla della medicina rigenerativa è diventata una fiamma che offre effettive possibilità di cura, basti pensare ad esempio alle cellule staminali limbal autorizzate per la riparazione della cornea, ma anche numerose ambigue promesse. I pericoli persistono e ancora non se ne può comprendere complessivamente la portata, dunque il modo migliore per approcciare alla ricerca con le cellule staminali, così come alla terapia genica, è quello di conservare un

¹⁸⁵ Lancet Commission on Stem Cells and Regenerative Medicine, disponibile su: <https://www.thelancet.com/commissions/stem-cells>. (Ultimo accesso il 23 maggio 2018).

¹⁸⁶ *Ibid.* pag. 883, traduzione dell'autore.

atteggiamento di estrema cautela. Per molti esponenti della comunità scientifica, il documento redatto dalla Commissione rappresenta uno strumento auspicato e indubbiamente utile per «superare il fumo del clamore e coltivare la fiamma della speranza¹⁸⁷».

In generale, nei paesi sviluppati, la regolazione della ricerca clinica è ben consolidata; la domanda che bisogna porsi rispetto alle nuove tipologie di farmaci a base di cellule è se la regolamentazione esistente sia adatta alle caratteristiche uniche di questi prodotti innovativi. Inoltre, come è stato già considerato, i progressi scientifici a livello della medicina rigenerativa avvengono a una velocità tale che la normativa si trova sempre un passo indietro e le regole sviluppate in un'epoca precedente potrebbero non essere adeguate per affrontare le nuove sfide che pone il progresso tecnologico. Le conoscenze e le capacità tecniche della comunità di ricerca saranno sempre in vantaggio rispetto al lavoro dei legislatori e delle autorità di regolamentazione e il processo di sviluppo della normativa sarà sempre più lento, in quanto soggetto a una più ampia discussione e al dibattito pubblico¹⁸⁸.

La sfida principale che l'etica e il biodiritto si trovano ad affrontare nell'ambito delle terapie cellulari, come in generale per tutto quanto riguarda le moderne bio-tecnologie, è il corretto bilanciamento dei benefici rispetto ai rischi del loro sviluppo ed utilizzo. Diventa dunque cruciale riuscire a chiarire non solo i tipi e le dimensioni dei benefici collegati alle terapie cellulari, ma anche i fattori contestuali come il modo in cui gli stessi rischi e benefici saranno distribuiti tra la popolazione. Inoltre, un elemento ulteriore e sostanziale che per questioni di spazio non potrà essere qui preso in considerazione riguarda la distribuzione delle risorse e la sostenibilità dei costi¹⁸⁹.

Un sistema solido e trasparente di regolamentazione è indubbiamente necessario e auspicabile per proteggere i pazienti dai rischi ma è anche utile per favorire nei ricercatori e negli enti finanziatori la fiducia necessaria per investire nella ricerca e nello sviluppo. Quando la regolamentazione manca o è debole, infatti, coloro che investono e sviluppano tecnologie sono a rischio di cambiamenti sfavorevoli e imprevedibili nel

¹⁸⁷ *Stem cells, regenerative medicine, and Prometheus*, 2018, *The Lancet*, Volume 391, Issue 10123, pag. 814.

¹⁸⁸ Cossu G. et al., *Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine*, *The Lancet*, 2018, Volume 391, Issue 10123: 883 – 910.

¹⁸⁹ Cfr. sull'argomento: B.Ellison, *Stem Cell Research and Social Justice: Aligning Scientific Progress with Social Need*, *Current Stem Cell Reports*, 2016, Volume 2, Issue 4, pp 328–335.

contesto normativo; una regolamentazione non adeguata scoraggerà gli investimenti e, in ultima analisi, andrà a scapito dei pazienti¹⁹⁰.

Come ha sottolineato la Commissione Lancet, la prima cosa da considerare nell'esaminare le questioni etiche delle terapie cellulari è senza dubbio l'effetto che tali approcci possono avere sulla salute dei pazienti; a partire da qui, analisi più ampie si possono sviluppare sul significato di quello che viene considerato come *beneficio* o *danno* e sulle modalità per perseguire il bene dei soggetti interessati. Ad esempio, benefici per la salute cosiddetti *diretti* come l'estensione della vita o la riduzione del dolore possono essere distinti da benefici *indiretti* quali lo sviluppo di conoscenza scientifica per le finalità generali della medicina. I benefici diretti per la salute sono relativamente più facili da misurare e spesso si verificano in un periodo più breve rispetto ai benefici indiretti. Anche i rischi per la salute sono stati interpretati in modo ampio nell'analisi della Commissione del Lancet, per includere non solo la morbilità e la mortalità diretta, ma anche fattori indiretti come, ad esempio, una diminuzione della fiducia nel sistema sanitario¹⁹¹.

Come hanno evidenziato Hermansson e Hanson (2007), i problemi di gestione del rischio possono essere modellati come se fossero costituiti da tre parti principali: *la parte* sottoposta rischio; *la parte* che controlla il rischio e *la parte* che beneficia del rischio che viene imposto¹⁹². Chiaramente i rischi sono meno eticamente problematici quando è la stessa parte che occupa tutti e tre i ruoli, si può pensare come esempio ad un alpinista esperto e ben informato che sceglie di intraprendere un'ascesa impegnativa. I rischi sono più eticamente problematici, invece, quando chi è esposto al rischio non beneficia della propria esposizione al rischio né può controllarla, ad esempio si può pensare al caso in cui alcuni individui siano condizionati negativamente dall'inquinamento di una fabbrica scarsamente regolamentata. Anche i giudizi sull'accettabilità del rischio dipendono dall'entità complessiva del beneficio rispetto ai rischi.

Nel contesto della sperimentazione delle terapie cellulari e più in generale delle terapie avanzate, la traslazione clinica dei nuovi prodotti dagli studi di laboratorio e/o preclinici all'uomo pone una serie di rischi per i soggetti che per primi sono sottoposti a

¹⁹⁰ Commissione Lancet, *ibidem*, pag 899.

¹⁹¹ *ivi*, pag. 900-901.

¹⁹² Hermansson H., Hansson O.S., *A Three-Party Model Tool for Ethical Risk Analysis*, Risk Management, 2007; 9: 129-144.

tali trattamenti. Tali rischi devono essere attentamente valutati e, come oramai ampiamente riconosciuto a livello della comunità scientifica, impongono estrema cautela per la tutela di tutti i soggetti coinvolti.

La buona pratica clinica (Good Clinical Practice - GCP)¹⁹³ è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare studi clinici che coinvolgono soggetti umani. La GCP ha l'obiettivo di fornire, in conformità con i principi per la tutela dei diritti dell'uomo stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, uno standard comune per gli studi clinici. L'aderenza a questi standard garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della salute, della sicurezza e del benessere degli individui che partecipano allo studio, diritti che devono prevalere sugli interessi della scienza e della società, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

La GCP, introdotta in Italia nel testo più aggiornato nel 1997, ha l'obiettivo di fornire uno standard comune a Unione Europea (UE), Giappone, Stati Uniti, altri Stati e Organizzazione Mondiale della Sanità per facilitare la mutua accettazione dei dati clinici da parte delle relative autorità regolatorie e per far sì che le ispezioni per la verifica delle sperimentazioni dei farmaci siano condotte secondo gli stessi principi etici e metodologici¹⁹⁴.

In Europa, gli studi clinici con prodotti di terapia avanzata (ATIMPs), sono regolati allo stesso modo delle sperimentazioni dei farmaci e devono seguire le stesse procedure di autorizzazione richieste dalle autorità competenti. La Commissione europea ha pubblicato una serie di linee guida di Good Manufacturing Practice (GMP) specifiche per gli ATIMPs¹⁹⁵ e inoltre linee guida dettagliate per affrontare questioni specifiche relative alla buona pratica clinica per gli studi clinici che coinvolgono medicinali per terapie avanzate¹⁹⁶.

¹⁹³ European Medicines Agency (EMA) Good Clinical Practice Compliance, disponibile su: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000072.jsp&mid=WC0b01ac05800268ad, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁹⁴ D.M. 15 luglio 1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali". G.U. n. 191 del 18 agosto 1997.

¹⁹⁵ EMA "Guidelines on GMP specific to ATIMPs", http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000641.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

¹⁹⁶ EMA "Guidelines on good clinical practice ("GCP") specific to advanced therapy medicinal products", http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000641.jsp&mid=WC0b01ac058007f4bd, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

L'adozione definitiva di queste linee guida, si legge nell'introduzione alle stesse, è prevista una volta che saranno state acquisite ulteriori esperienze pratiche con le specificità delle sperimentazioni cliniche che riguardano i medicinali per terapie avanzate. Tra le diverse indicazioni, una sezione delle Linee Guida è dedicata al Comitato Etico (CE) e alle questioni rilevanti che il CE deve tenere in particolare considerazione quando si trova ad analizzare protocolli di sperimentazione clinica di tali prodotti¹⁹⁷.

In particolare sono evidenziate le seguenti:

- I. le disposizioni in materia di tracciabilità, protezione dei dati personali e privacy;
- II. le disposizioni per il follow-up prima e dopo la fine della sperimentazione, incluso quello dei soggetti che si ritirano dallo studio e un sistema di *alert card* da fornire a ciascun soggetto per l'utilizzo in caso di problemi insorti dopo la fine della sperimentazione;
- III. le disposizioni per il follow-up devono includere i familiari e le persone vicine ai soggetti;
- IV. il consenso informato scritto con attenzione a tutte le questioni etiche di particolare rilevanza per gli ATIMP;

Viene inoltre sottolineato che nella valutazione etica di una sperimentazione clinica che coinvolge un prodotto di terapia avanzata, il CE debba tenere presente quanto segue:

- I. la natura irreversibile di alcune applicazioni ATIMP e le informazioni che in tal senso devono essere fornite ai soggetti;
- II. le peculiarità delle situazioni in cui il donatore è un parente del soggetto da includere nello studio, ed in particolare la protezione da possibili forme di pressione.

2.1 La ricerca traslazionale

¹⁹⁷*ivi*, par. 10: "Ethics Committee".

Con il termine “ricerca traslazionale” si indica il processo di trasferimento delle conoscenze acquisite attraverso la ricerca di base ad un ambito applicativo¹⁹⁸. Ad esempio, la ricerca traslazionale nel campo della medicina può riferirsi all'uso della conoscenza dei meccanismi biologici di una patologia per identificare e valutare determinati modelli di malattia e selezionare potenziali farmaci da testare nel processo di sperimentazione clinica. Non esiste una definizione univoca di “medicina traslazionale” poiché il termine può assumere significati diversi a seconda del contesto in cui viene applicato. Nel contesto della biomedicina e dell'applicazione di terapie innovative a base di cellule, con tale termine ci si riferisce alla traslazione dei risultati della ricerca di base alla clinica, passaggio che rappresenta una delle maggiori sfide per i ricercatori (Dimmeler et al.2014). Generalmente, quando si fa riferimento ad applicazioni di tipo clinico, l'espressione ricorrente è "dal bancone al letto del malato" ("from bench to bedside") che essenzialmente indica il percorso che la ricerca traslazionale intende promuovere verso lo sviluppo di terapie mediche efficaci.

Come riconosciuto nelle linee guida dalla International Society for Stem Cell Research (ISSCR)¹⁹⁹, la missione sociale principale della ricerca biomedica di base e della sua traslazione clinica è quella di: «alleviare e prevenire la sofferenza umana causata dalla malattia». Nel suo complesso la ricerca biomedica è uno sforzo collettivo che dipende dai contributi di molti protagonisti, inclusi scienziati, medici, pazienti, membri dell'industria e membri dei governi. Tutti questi lavorano attraverso istituzioni, reti di associazioni di professionisti e altre intersezioni che travalicano i confini nazionali e possono, singolarmente, rappresentare differenti credenze sociali e culturali, sistemi normativi e valori morali. Quando lo sforzo di azione collettiva funziona bene, la «missione sociale» dell'innovazione biomedica viene raggiunta in maniera efficiente insieme agli interessi privati dei vari contributori.

I principi etici di riferimento e le linee guida pratiche che devono essere applicati a tutti i passaggi del percorso “dal bancone al letto del paziente” aiutano a porre le basi sulle quali si costruisce il lavoro collettivo. In un sistema ben regolamentato i pazienti possono scegliere di partecipare ad una ricerca clinica riponendo la loro fiducia nel fatto

¹⁹⁸ Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, et al. *Defining Translational Research: Implications for Training*. Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges, 2010; 85(3):470-475.

¹⁹⁹ ISSCR Releases Updated Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation, <http://www.isscr.org/professional-resources/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2016/05/12/isscr-releases-updated-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation>, (Ultimo accesso 28 maggio 2018).

chegli studi saranno ben giustificati e che i rischi saranno equilibrati in relazione ai potenziali benefici; i medici e i regolatori possono essere certi che le evidenze sulle quali si basano per prendere importanti decisioni sanitarie sono rigorose e imparziali; le imprese private possono investire in programmi di ricerca sapendo che il sostegno pubblico e istituzionale resterà invariato per il tempo necessario. Le linee guida dell'ISSCR sono state redatte sulla base di una serie di principi etici fondamentali che saranno qui di seguito dettagliati.

Essi sono ampiamente condivisi nell'ambito della comunità medico-scientifica nonché codificati nei principali documenti internazionali di riferimento quali: Codice di Norimberga, 1949²⁰⁰; Belmont Report²⁰¹, 1979; European Science Foundation²⁰², 2000; Institute of Medicine²⁰³, 2009; World Medical Association²⁰⁴, 2013:

- i. **Integrità della ricerca:** gli obiettivi primari della ricerca sulle cellule staminali sono intesi a far progredire la conoscenza scientifica e a generare evidenze per affrontare bisogni medici e di salute pubblica insoddisfatti. La ricerca dovrebbe essere supervisionata da professionisti qualificati e coordinata in modo tale da conservare la fiducia del pubblico e ottenere informazioni affidabili, accessibili e rispondenti alle incertezze scientifiche e ai bisogni sanitari prioritari.
- ii. I processi chiave per assicurare l'integrità della ricerca includono la revisione e la supervisione tra pari e la responsabilità ("accountability") in ogni fase della ricerca.
- iii. **Priorità del benessere del paziente:** l'obiettivo primario dell'azione dei medici e dei ricercatori è il benessere del paziente e/o del soggetto di ricerca. Non bisogna mai esporre indebitamente a rischio i pazienti vulnerabili. Le sperimentazioni cliniche non dovrebbero mai consentire che le promesse per i

²⁰⁰ Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2* (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181-182.

²⁰¹ Department of Health, and Education and Welfare (1979). *Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report)*. 44 Fed. Reg. 23, 192.

²⁰² European Science Foundation (2000). *Good scientific practice in research and scholarship*. Science Policy Briefing, disponibile su: http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²⁰³ Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press).

²⁰⁴ World Medical Association (2013). *Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA 310, 2191-2194.

futuri pazienti abbiano la precedenza sul benessere degli attuali soggetti di ricerca. L'applicazione di interventi basati su cellule staminali al di fuori dei contesti di ricerca formale dovrebbe essere basata sull'evidenza, soggetta a revisione indipendente da parte di esperti e servire il miglior interesse dei pazienti. È una violazione dell'etica medica professionale commercializzare e fornire interventi basati su cellule staminali a una vasta popolazione di pazienti prima di una valutazione rigorosa e indipendente da parte di esperti sulla sicurezza e l'efficacia.

iv. **Rispetto per i soggetti di ricerca:** i ricercatori e i clinici dovrebbero consentire a coloro che partecipano alla ricerca (soggetti umani) di esercitare un valido consenso informato laddove abbiano capacità decisionali adeguate. Ciò significa che ai partecipanti, sia in ambito di ricerca che di cura, dovrebbero essere fornite informazioni accurate sui rischi e sullo stato delle evidenze per gli interventi basati sulle cellule staminali.

v. Laddove gli individui manchino di tale capacità, dovrebbe essere ottenuto il consenso surrogato e i soggetti umani dovrebbero essere rigorosamente protetti da procedure non terapeutiche che comportano un incremento più che marginale rispetto al rischio minimo. Inoltre, il principio del rispetto per i soggetti della ricerca dovrebbe essere interpretato in senso ampio per includere altri individui i cui interessi siano direttamente implicati nelle attività di ricerca, compresi i donatori di tessuti e ricercatori, o il loro personale di supporto che nutrano eventuali obiezioni di coscienza su alcuni aspetti della ricerca sulle cellule staminali umane.

vi. **Trasparenza:** i ricercatori e i medici che perseguono la ricerca sulle cellule staminali dovrebbero promuovere lo scambio tempestivo di informazioni scientifiche ad altre parti interessate. Dovrebbero comunicare con vari gruppi pubblici, come le comunità di pazienti, per rispondere alle loro esigenze di informazione e dovrebbero trasmettere lo stato dell'arte della scienza, compresa l'incertezza sulla sicurezza, l'affidabilità e l'efficacia delle potenziali applicazioni. I ricercatori e gli sponsor dovrebbero promuovere una condivisione aperta e tempestiva di idee, metodi, dati e materiali.

vii. **Giustizia sociale:** i benefici degli sforzi di traslazione clinica dovrebbero essere distribuiti equamente e globalmente, con particolare attenzione ad affrontare le esigenze mediche e di salute pubblica che non sono ancora soddisfatte. Le popolazioni più privilegiate dovrebbero sforzarsi di condividere i benefici con le popolazioni svantaggiate. Le sperimentazioni dovrebbero cercare di arruolare campioni di riferimento che riflettano la diversità di età, sesso ed etnia. I rischi associati alla traslazione clinica non dovrebbero essere sostenuti da popolazioni che difficilmente trarranno beneficio dalle conoscenze prodotte dalle medesime sperimentazioni. Come regola generale, i sistemi di assistenza sanitaria, i governi e i pazienti, già sovraccarichi di costi sanitari crescenti, non dovrebbero sostenere i costi per dimostrare la sicurezza e l'efficacia degli interventi basati sulle cellule staminali; mentre in alcuni casi questi possono scegliere di finanziare lo sviluppo clinico, ad esempio laddove vi siano esigenze mediche particolari e investimenti insufficienti da parte del settore commerciale. È una questione di giustizia sociale che i costi per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un intervento medico siano a carico degli enti che saranno chiaramente privilegiati nel trarre un profitto qualora tali interventi siano commercializzati. Quando gli interventi a base di cellule vengono introdotti nell'applicazione clinica, il loro utilizzo dovrebbe essere connesso allo sviluppo di prove solide.

Come è stato già sottolineato, uno dei problemi più rilevanti della ricerca traslazionale è rappresentato dal rischio cui sono sottoposti i pazienti/soggetti della ricerca: bisogna infatti che sia sempre valutato con accuratezza il livello di sicurezza che deve essere esibito dai dati di laboratorio prima che sia intrapresa la ricerca clinica.

Questo non costituisce solo un problema tecnico ma solleva molte ed importanti considerazioni etiche, che vanno debitamente analizzate ed esplicitate, come ad esempio il beneficio diretto per i pazienti rispetto agli interessi sociali; la definizione delle soglie di accettabilità del rischio; il consenso informato; l'eventualità dei cosiddetti «frintendimenti terapeutici» (sul concetto di «Therapeutic Misconception» si veda in seguito); l'equità nella selezione dei pazienti, la protezione dei dati personali o l'

“equipoise clinico”²⁰⁵. Altre questioni etiche riguardano l’eventualità dell’esistenza di partnership del settore pubblico/privato in grado di produrre potenziali conflitti di interesse.

Come è stato suggerito da alcuni autori, per poter affrontare i numerosi aspetti etici che sono inevitabilmente connessi alla traslazione clinica della ricerca biomedica, l’approccio più utile è quello che incoraggia una collaborazione multidisciplinare tra scienze di base, scienze cliniche e, non ultima, la bioetica²⁰⁶.

In questo lavoro viene presa in considerazione, nello specifico, la questione della sperimentazione di prodotti innovativi sull’uomo che rappresenta il passaggio più complesso della ricerca; la capacità di predire gli effetti avversi sull’uomo è infatti molto limitata nelle prime fasi della ricerca e le sperimentazioni possono essere caratterizzate da gradi di incertezza; sia dal punto di vista etico che clinico, lo sforzo principale deve sempre esser teso a garantire il giusto equilibrio tra rischi e benefici.

Per le terapie cellulari, e in generale per tutte le terapie cosiddette avanzate, la complessità della sperimentazione sull’uomo si arricchisce di numerose sfumature di significato per le caratteristiche uniche di tali prodotti.

Complessivamente, si può effettuare una valutazione del rischio considerando nello specifico le diverse tappe del continuum del processo di sperimentazione: agli estremi opposti di questo processo si collocano i trial clinici di fase 1 e la pratica medica di routine. Man mano che la sperimentazione si muove lungo questa linea continua, i rischi diretti diventano in genere più facilmente controllabili e man mano che si passa dalle fasi iniziali alla pratica clinica di routine, cresce anche l’aspettativa che la terapia sia direttamente benefica per il singolo paziente. Nella seguente tabella (Tab.2), sono riportate alcune valutazioni effettuate dai membri della Commissione del Lancet²⁰⁷.

Tab. 2 fonte *The Lancet*, 2017

DIFFERENTI FASI DEL PROCESSO DI TRASLAZIONE CLINICA PRESENTANO DIFFERENTI RISCHI

²⁰⁵ Petrini C. *From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research*. La Clinica Terapeutica, 2011, 162 (1): 51-59.

²⁰⁶ Petrini C. *The path from bench to bedside also requires ethics*. The Lancet, 2012; 379 (9819): e34-e25.

²⁰⁷ “Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine”, The Lancet, 2017, Vol 391, No.10123, p.883-910.

<p>1. Gli studi clinici di fase 1 hanno lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale, dunque non mirano a un beneficio per gli individui che prendono parte alla sperimentazione. Le informazioni sugli eventuali rischi della sperimentazione potrebbero essere ancora insufficienti per permettere una effettiva comprensione dei rischi da parte dei partecipanti.</p>
<p>2. Gli studi clinici di fase 2 e 3 dove comincia ad essere indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco (per piccole e grandi coorti di pazienti) mirano a fornire un beneficio alle persone che partecipano, oltre a rispondere all'obiettivo generale di produrre nuova conoscenza. L'aumento delle informazioni sulla sicurezza del prodotto, tratto dalle prove precedenti rende possibile una migliore comprensione dei rischi effettivi da parte dei partecipanti</p>
<p>3. I trattamenti di routine nella pratica clinica presentano come obiettivo primario il beneficio per il singolo paziente. Il fatto che una terapia sia passata attraverso il sistema regolamentato di sperimentazione e abbia ricevuto un'approvazione all'immissione in commercio dà ai pazienti una certa sicurezza che i benefici della terapia saranno, generalmente, almeno proporzionali ai suoi rischi. L'aumento delle informazioni provenienti dagli studi clinici e dall'uso di routine della terapia, pone i partecipanti maggiormente in grado di conoscere il rischio a cui sono esposti nel processo di consenso informato</p>
<p>4. Le terapie con cellule staminali non regolate e non controllate presentano una struttura di rischio particolarmente problematica. In questi casi, i rischi della terapia (sia di danno medico, sia di perdita finanziaria) ricadono sui pazienti, mentre i principali beneficiari sono quelli che forniscono le terapie. Tali terapie sfruttano gli ambienti normativi permissivi di alcuni paesi o agiscono semplicemente al di fuori di qualsiasi regolamento. Non esistono meccanismi per garantire che le informazioni siano accurate e complete, quindi né la regolamentazione né il consenso informato forniscono un'adeguata garanzia di bilanciamento dei rischi.</p>

Come indicato nella tabella, i rischi connessi alle terapie cellulari sono particolarmente articolati e presentano caratteristiche uniche rispetto a quelli dei farmaci tradizionali; partendo da questa considerazione si può sostenere che, per una gestione appropriata del rischio, si debba mettere in atto, in primo luogo, una *governance* istituzionale capace di rendere espliciti tutti i fattori che producono il rischio e, in secondo luogo, un processo di consenso informato dei soggetti che partecipano alla ricerca tale da assicurare un'informazione effettiva, consapevole e completa.

In senso lato, la *governance* si configura come l'insieme delle normative e degli standard professionali orientati a sostenere i diritti e a promuovere l'interesse pubblico. Il consenso informato si pone a integrazione della normativa, sebbene obbligatorio e vincolante in virtù della stessa, quale strumento in grado di consentire alle persone di

“avere un potere” decisionale sul rischio al quale saranno sottoposti, sulla base delle informazioni che ricevono.

Come è evidente, al di fuori di un solido quadro di regolamentazione, il consenso informato quale strumento unico sul quale ricade la legittimazione di un trattamento, potrebbe non essere sufficiente a proteggere adeguatamente gli interessi dei soggetti coinvolti. Quando le informazioni disponibili sui potenziali rischi e benefici sono scarse o incerte, è estremamente difficile per le persone avere consapevolezza della reale entità di ciò a cui saranno sottoposti.

Si vuole comunque sottolineare come, in generale, anche nel caso in cui tutti i rischi siano sufficientemente prevedibili e ben dettagliati da parte dei professionisti di riferimento, risulta comunque molto difficile per un individuo isolato poter fare una valutazione obiettiva ed esaustiva di tutte le implicazioni di un determinato trattamento, specialmente se sperimentale.

Vi è pressoché unanime accordo sul fatto che il processo di consenso informato rappresenti uno strumento di tutela imprescindibile e che sia, in quanto tale, in ogni caso dovuto al soggetto, ma si ritiene qui che esso non possa sostituirsi totalmente alla relazione di cura tra medico/ricercatore - paziente. Tale relazione è infatti per sua natura asimmetrica e costituisce uno spazio in cui i significati e le scelte vanno costruiti tra i due termini della *diade* piuttosto che imposti oppure lasciati unicamente alla presunta autonomia decisionale del singolo. Il parere del medico non può essere vincolante per la scelta del paziente ma è comunque insostituibile in quanto rappresenta l'*ars medica* e quindi, almeno in linea di principio, la migliore conoscenza possibile nell'ambito specifico. In questo senso, come si vedrà in seguito, è evidente quanto sia pericoloso affermare che ognuno, da solo, possa effettuare su di sé le scelte migliori, nel proprio migliore interesse, senza cedere un po' di quella sovranità su sé stesso e sul proprio corpo in nome di una fiducia nell'altro.

Per di più, come è stato sottolineato, il carattere innovativo degli approcci terapeutici proposti in medicina rigenerativa, unito all'enfasi sempre più marcata sulle proprietà uniche delle cellule staminali, potrebbe portare le persone a sovrastimare i possibili benefici e a sottostimare i rischi connessi alla terapia cellulare (A. Blasimme, 2014). Alcuni pazienti per i quali la terapia cellulare potrebbe mostrarsi efficace sono portatori di patologie rare o incurabili che non hanno altre speranze se non quella della terapia

sperimentale, oppure sono popolazioni di pazienti particolarmente vulnerabili come bambini o anziani con ridotte capacità cognitive. In tali contesti diventa eticamente fondamentale stabilire criteri scientificamente e moralmente accettabili per la traslazione clinica delle terapie e garantire la tutela dei soggetti coinvolti.

Considerando il panorama attuale, alcuni hanno affermato che la spinta verso la fase traslazionale della ricerca in medicina rigenerativa potrebbe essere dettata più da motivazioni commerciali che da reali basi scientifiche (A. Blasimme, 2014).

Come si vedrà in seguito, negli ultimi anni aziende e cliniche private hanno iniziato a vendere terapie cellulari prima ancora che fossero testate in modo rigoroso e secondo protocolli condivisi e gradualmente si è fatta strada l'idea che la richiesta di accesso a trattamenti non provati costituisca un effettivo diritto (si discuterà in seguito di quanto accaduto in Italia con il cosiddetto caso Stamina). Chi sostiene l'accesso a terapie cellulari non testate, oltre a confondere spesso il significato di trattamento sperimentale e trattamento non testato, è supportato da un immaginario morale in cui, ad esempio, è forte la convinzione che un paziente affetto da una patologia attualmente incurabile debba poter scegliere di provare una terapia non testata propostagli da qualcuno di sua fiducia, anche se questa non è in alcun modo riconosciuta dalla comunità scientifica (Blasimme, 2014). In questo senso, la relazione tra medico, o presunto tale, e paziente, avviene a circuito chiuso: esclude cioè la mediazione della comunità scientifica come istituzione all'interno della quale la conoscenza medica viene prodotta e intersoggettivamente validata. Si sviluppa così una tendenza ad escludere un'interferenza, giudicata paternalistica, da parte dello Stato.

Con il termine «paternalismo» si intende l'interferenza di uno stato o di un individuo nei confronti di un'altra persona, contro la sua volontà, difesa o motivata dall'affermazione che la persona con la quale si interferisce sarà così meglio protetta da un eventuale danno. La questione del paternalismo è visibile, ad esempio, in relazione ad alcune restrizioni come la legislazione antidroga, l'obbligo di indossare le cinture di sicurezza o, in ambito medico, l'omissione di informazioni rilevanti relative alle condizioni del paziente da parte dei medici. A livello teorico riguarda importanti questioni su come le persone dovrebbero essere trattate quando sono meno che completamente razionali.

Nei casi in cui le scelte o le azioni su cui si verifica un'interferenza siano sostanzialmente non autonome, il paternalismo si definisce *soft*. Qualora, invece, l'interferenza riguarda scelte o azioni completamente autonome, informate e volontarie, si parlerà di paternalismo *hard*. La distinzione tra le due forme, nella teoria, si riferisce alla misura in cui le azioni interferenti siano in contrapposizione con l'espressione autentica della volontà dell'individuo²⁰⁸.

Come sostenuto da alcuni, nessun sistema dovrebbe consentire agli individui la libertà illimitata di accedere a qualsiasi procedura, indipendentemente dai rischi e dai benefici (Cossu et. al, 2018). È utile comunque effettuare una distinzione tra casi in cui l'accesso ad un trattamento, ragionevolmente considerato non funzionale al migliore interesse del paziente, sia negato sulla base dell'assunzione che qualcosa sia stato carente nel processo decisionale (paternalismo *soft*) e casi in cui l'accesso è negato sulla base dell'assunzione che il trattamento sia contrario all'interesse di un individuo (paternalismo *hard*). Generalmente questa seconda accezione di paternalismo è più difficile da giustificare, anche se l'esclusione di alcuni interventi medici su basi paternalistiche, come ad esempio gli interventi chirurgici considerati inutili, è una prassi consolidata e condivisa.

Le scelte politiche sul paternalismo devono tenere in considerazione sia le modalità attraverso le quali questo viene messo in atto, sia la misura in cui le scelte e le azioni con le quali si interferisce siano in grado di riflettere effettivamente la volontà autonoma di una persona²⁰⁹. La disposizione di un individuo a correre un rischio connesso ad una presunta terapia, dipenderà sempre da ciò che la persona immagina che potrebbe accadere. Quando terapie innovative coinvolgono pazienti che non hanno altre opzioni di cura e per questo si trovano in una condizione di disperazione, la speranza potrebbe renderli altamente esposti a credere a infondate promesse e, inoltre, laddove vi siano dei costi da sostenere, vulnerabili ad uno sfruttamento economico. Ma, come è stato sottolineato, la disperazione non può mai costituire un argomento etico per giustificare una scelta medica. (Blasimme A. et al., 2014).

²⁰⁸ Cfr. "Paternalism", Stanford Encyclopedia of Philosophy <https://plato.stanford.edu/entries/paternalism/>, (Ultimo accesso 28 maggio 2018).

²⁰⁹ Edwards, SJ and Wilson, J. *Hard paternalism, fairness and clinical research: why not?*, Bioethics. 2012; 26: 68–75.

Sia la ricerca che la pratica clinica si trovano ad affrontare situazioni difficili in merito a questi aspetti, con valutazioni controverse sul ruolo che la speranza può assumere in determinate condizioni della vita umana e sulle condizioni in cui sostenere o alimentare false speranze si configuri come eticamente sbagliato. Alcune scelte terapeutiche, in condizioni di vita di particolare criticità, sono complesse e connotate da una forte valenza intima e non si può pensare che esse possano essere semplicemente «sottratte ai pazienti» (Edwards S.J., 2012).

Ma una soluzione unica in grado di bilanciare i diversi valori in gioco, accordando l'autonomia personale, la responsabilità e la necessità di tutelare il paziente da false speranze o false rappresentazioni non è semplice da tracciare; appare necessario approcciare il tema con un'attenzione prudente ed un orientamento di studio multidisciplinare.

Forse la domanda più difficile cui tentare di dare risposta, nell'ambito dell'accesso ad interventi sperimentali, riguarda l'individuazione di un livello massimo di rischio accettabile, oltre il quale un intervento debba essere impedito - anche nel caso in cui il paziente abbia dato un consenso valido alla partecipazione - cosa che solleva nuovamente la questione del paternalismo *hard* evidenziato in precedenza.

Ad esempio, ci si potrebbe domandare: se fosse stata valida una normativa restrittiva, il trapianto di midollo osseo (Bone Marrow Transplantation, BMT) sarebbe divenuto una terapia consolidata? I primi pazienti trattati con BMT persero la vita dopo il trapianto, ma la ricerca volta a individuare le cause a monte dei fallimenti e a migliorare la comprensione dell'immunologia dei trapianti continuò, senza la pressione per muovere rapidamente sul mercato tale terapia, in modo che tale procedura si trasformasse progressivamente in una terapia sicura e salvavita.

Sebbene l'aumento dei controlli faccia aumentare i costi di gestione e renda difficile, soprattutto per le Università intraprendere anche studi di fase iniziale (1 o 2a), la completa deregolamentazione potrebbe, al contrario, legittimare le pratiche delle cliniche di cellule staminali che offrono terapie non provate proclamando il principio della libera scelta.

Per molte delle condizioni per le quali sono attualmente in fase di sviluppo le terapie cellulari, la partecipazione ad una sperimentazione clinica rappresenta l'unica fonte di speranza per i pazienti; anche per questo motivo la selezione solleva questioni etiche

sostanziali. Alcune malattie sono così rare che tutti i pazienti eleggibili potrebbero essere trattati senza necessità di selezione, tuttavia, le più comuni tra le malattie rare (ad esempio, emofilia o fibrosi cistica) interessano popolazioni di pazienti che superano di gran lunga il numero ammissibile per le sperimentazioni, che di solito sono limitate a pochi soggetti, sia per ragioni di sicurezza che per motivi economici. Generalmente, la maggior parte degli individui affetti da malattie gravi è incline ad accettare i rischi delle terapie sperimentali in cambio della speranza, se non di una cura, semplicemente di un piccolo miglioramento, un passo avanti verso un trattamento che potrebbe beneficiare altri pazienti dopo di loro.

In molti casi, la semplice menzione delle cellule staminali, è sufficiente per tentare i pazienti - o i genitori, nel caso dei bambini - ad affidarsi a trattamenti sperimentali non provati²¹⁰. Tale disposizione da parte di un paziente è pienamente comprensibile nei casi in cui non vi sia alternativa e la progressione rapida della malattia può essere fatale. Le sperimentazioni cliniche progettate e condotte (e che non dovrebbero richiedere a un paziente di sostenere alcun costo finanziario) all'interno di un sistema strutturato che stabilisce vincoli, buone pratiche e modalità di accesso, devono essere concettualmente sempre ben differenziate da quelle in cui cliniche private offrono terapie "sperimentali" prive di un rationale condiviso e sfruttando la vulnerabilità dei pazienti.

2.2 Il consenso informato

L'espressione Consenso Informato (CI) si riferisce ad un processo di informazione e condivisione, all'interno dell'alleanza terapeutica medico-paziente, finalizzato ad ottenere l'autorizzazione alla cura medica da parte dell'assistito. Il consenso al trattamento è radicato nel diritto, oggi inviolabile, di ognuno all'autonomia decisionale e all'autodeterminazione. La prassi dell'acquisizione del consenso è divenuta, in epoca moderna, la pre-condizione a qualsiasi tipo di intervento medico-scientifico. La sperimentazione clinica su soggetti umani trae gran parte della propria legittimità morale dal fatto di essere oggetto di scelta consapevole e volontaria da parte di coloro che decidono di sottoporsi a tali studi. Lungi dal poter essere ridotto alla sua natura

²¹⁰ "Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine", *ibidem*.

unicamente legale di firma sul modulo cartaceo attestante l'avvenuta transizione di una quantità di informazione tra medico/sperimentatore e paziente/soggetto della ricerca, oggi è opinione ampiamente condivisa che, con l'espressione consenso informato, si debba far riferimento all'intero processo comunicativo che precede la decisione volontaria del partecipante di prendere parte ad una sperimentazione.

2.2.1 Teoria del consenso informato

La dottrina del CI inizia ad essere abbozzata già all'interno del Codice di Norimberga²¹¹ (1946), primo strumento giuridico internazionale di regolamentazione della sperimentazione clinica su soggetti umani. Successivamente, la World Medical Association (WMA), nel documento noto come Dichiarazione di Helsinki (adottato originariamente nel 1964 ad Helsinki, Finlandia), stabilì che «La ricerca biomedica è soggetta a standard etici che promuovono e garantiscono il rispetto di tutti gli esseri umani, proteggendone la salute e i diritti»²¹². Le indicazioni riportate nel documento, modificate ed aggiornate, costituiscono ancora oggi il riferimento per la sperimentazione clinica in ambito internazionale. Le regole stabilite nel documento di Helsinki vennero codificate in principi per la protezione dei soggetti umani coinvolti nelle sperimentazioni nel già citato “Rapporto Belmont”. In questo documento vennero individuati in particolare i seguenti principi etici di riferimento: principio di autonomia della persona; principio di beneficiabilità e non maleficità e principio di giustizia²¹³.

Il passaggio storico, formalizzato dallo sviluppo di tali documenti internazionali, da quei secoli in cui il medico e/o lo scienziato potevano disporre senza limiti del corpo degli esseri umani, al momento in cui l'uomo diviene sovrano sul proprio corpo, segna un momento importante dell'evoluzione del concetto filosofico di autonomia personale.

²¹¹ Le norme etiche della sperimentazione vennero definite durante il processo di Norimberga in cui vennero giudicati i medici che avevano eseguito sperimentazioni sull'uomo nei campi di sterminio. I processi si tennero nel Palazzo di Giustizia della città tedesca di Norimberga dal 20 novembre 1945 al 1° ottobre 1946, cfr. https://it.wikipedia.org/wiki/Processo_di_Norimberga, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²¹² Dichiarazione di Helsinki, Punto 7, (64 Assemblea World medical Association, Fortaleza, Brasile, 2013).

²¹³ Il Documento “Ethical Principles and Guidelines for Protection of Human Subject of Research” venne prodotto nel 1978 dal Department of Health and Human Services degli Stati Uniti.

L'espressione "informed-consent" fu introdotta la prima volta nel 1957 in un processo celebrato davanti alla Corte Suprema dello Stato della California, sentenza considerata una pietra miliare nel radicale mutamento storico del rapporto medico-paziente. Oggi si ritiene che, almeno teoricamente, l'evoluzione della dottrina del consenso informato abbia accompagnato la transizione da una tipologia di relazione paternalistica ad una interpretativo/deliberativa. Si tratta di un passaggio concettuale fondamentale all'interno dell'etica medica. Nel 1986 Ruth R. Faden e Tom L. Beauchamp affermarono che, prima del 1957, la pratica medica era fondata esclusivamente su di un principio "paternalistico" e non su un "modello di autonomia". Nel modello paternalistico è il medico che decide quale sia il beneficio per il paziente, viceversa nel "modello di autonomia" diventa essenziale la libera decisione e l'"autoamministrazione" del paziente, quale agente autonomo²¹⁴.

Emanuel ed Emanuel, nel 1992, hanno descritto i seguenti quattro possibili modelli di rapporto medico paziente²¹⁵ : 1) paternalistico: assume che il medico sia in possesso dei criteri obiettivi per effettuare la scelta terapeutica migliore. Dinanzi a tale scelta l'autonomia del paziente è posta in secondo piano; 2) informativo: il medico ha l'obbligo di dare tutte le informazioni indispensabili al paziente lasciandolo libero di scegliere il trattamento che preferisce. In questo modello il medico agisce da tecnico mettendo a disposizione del paziente le proprie conoscenze e l'autonomia di quest'ultimo è massima; 3) interpretativo: il medico agisce come un consigliere e aiuta il paziente a scegliere la prestazione migliore cioè quella che sia in linea con i desideri e/valori di quest'ultimo. In questo caso il medico rispetta l'autonomia del paziente e lo aiuta nelle scelte; 4) deliberativo: questo modello pone il medico e il paziente sullo stesso piano all'interno di una relazione aperta allo sviluppo e alla revisione attraverso la discussione. Entrambi cercano e costruiscono insieme la scelta terapeutica migliore.

È evidente che, in particolare nella pratica medica, possa verificarsi una sostanziale sovrapposizione di modelli anche all'interno di una medesima relazione di cura. In generale il significato del consenso informato, dal punto di vista etico, riguarda sempre l'opportunità riconosciuta al paziente (o al soggetto-oggetto della ricerca sperimentale)

²¹⁴ Faden RR, Beauchamp TL, A history and theory of informed consent. New York (NY): Oxford University Press; 1986.

²¹⁵ Emanuel EJ, Emanuel L, (1992), Four Models of the Physician-patient Relationship. JAMA, 267, pp. 2221-2226.

di decidere autonomamente se autorizzare o rifiutare l'intervento proposto. Come alcuni autori hanno sottolineato²¹⁶: *“il lato etico e quello legale del consenso informato, che storicamente si sono sviluppati in stretta interazione, devono essere separati non solo a livello concettuale, ma anche nella pratica medica. La confusione tra significato etico del consenso informato e prospettiva legale può portare a enfatizzare troppo la concezione legale, trascurando il rispetto dovuto (eticamente) all'autodeterminazione del paziente”*.

Il lato legale riguarderebbe in primo luogo il tema della responsabilità professionale del medico, questione che ha acquisito, negli ultimi tempi, un sempre maggiore rilievo fino a produrre una distorsione del significato stesso del CI che è spesso vissuto come un onere cui adempiere per tutelarsi da contenziosi. Da entrambi i punti di vista, etico e giuridico, non è plausibile considerare valido un consenso che non porti con sé evidenza di una informazione corretta.

In una sentenza del 2013, la Corte di Cassazione italiana²¹⁷ ha qualificato l'informazione che è necessario veicolare al soggetto assistito con i seguenti tre aggettivi: *completa, effettiva e consapevole*.

Nella dottrina c'è pressoché unanime accordo nel ritenere che una corretta informazione sia parte imprescindibile del processo di consenso, un elemento necessario affinché il paziente possa esercitare appieno i suoi diritti di libertà e autodeterminazione. Nell'applicazione pratica del concetto, però, emergono molte più difficoltà e di non facile soluzione. Le prime incertezze applicative sono evidenti se si prova a definire l'aggettivo completa. Quando è che un'informazione si può definire totale, corrispondente da vicino alla realtà? Come si misura l'informazione medica che viene data al paziente? Quello che succede non di rado nella pratica clinica è ben lontano dall'esattezza della teoria e l'informazione acquisisce spesso un significato virtuale. Si può pensare, a titolo di esempio, al consenso degli anziani, dei gravi invalidi fisici o psichici, delle persone con compromissioni cognitive di diverso tipo. O anche ai sempre più diffusi atteggiamenti di medicina difensiva, caratterizzati dall'acquisizione del consenso del paziente attraverso un atto burocratizzato, una procedura formale messa in scena con il solo scopo di mettere al riparo il medico e la struttura sanitaria da

²¹⁶ Azzoni G. (2012) Il consenso informato: genesi, evoluzione, fondamento. In: Corrado Viafora, Alberto Gaiani (eds.). A lezione di bioetica: temi e strumenti. Milano, Franco Angeli, 164-182.

²¹⁷ Corte di Cassazione- Sez. III, sent. n. 19220 del 20/08/2013.

contenziosi. La modulistica utilizzata è spesso eccessivamente dettagliata e ricca di tecnicismi ed è così sviluppata con il solo scopo di ottenere una firma utile a testimoniare, in caso di necessità, l'avvenuta comunicazione di ogni eventualità negativa.

A livello teorico, si può evidenziare come diversi autori abbiano posto in dubbio l'assolutezza del principio dell'autonomia individuale. In un celebre testo del 2007 intitolato "Rethinking Informed Consent in Bioethics", Neil C. Manson e Onora O'Neil²¹⁸ hanno argomentato che il principio dell'autonomia individuale dovrebbe essere bilanciato con altri importanti principi tra cui quello di beneficenza, non maleficenza, giustizia e altri. In linea con questa linea di pensiero successivamente è stata avanzata la proposta che l'ampiezza dei contenuti su cui raccogliere il consenso dovrebbe variare in funzione inversa al beneficio e in funzione diretta del rischio per il paziente: un consenso «maggiore» in proporzione ai rischi previsti.

Il cuore del problema è rappresentato proprio dal tema dell'informazione. Cosa s'intende con informazione? Quando si può definire adeguata e consapevole? Come si vedrà, è estremamente complesso misurare l'effettiva comprensione delle informazioni ricevute da parte del paziente. Si potrebbe affermare che, proprio a causa delle difficoltà applicative, il consenso informato abbia subito una riconoscibile deriva formalistica in molti settori della medicina e che il suo stesso significato sia stato spesso equivocato e deformato. L'apposizione della firma su di un modulo senza la comprensione delle informazioni in esso contenute può forse rappresentare un consenso ma certamente non rappresenta un consenso informato. Senza effettiva consapevolezza del significato delle informazioni, l'autonomia decisionale che significato assume?

Nell'ordinamento giuridico italiano il consenso informato trova ancoraggio a livello costituzionale negli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione che sanciscono l'inviolabilità della libertà personale (intesa anche come libertà fisica e morale), la salute come fondamentale diritto dell'individuo e il principio secondo cui nessuno può essere sottoposto a un trattamento sanitario contro la sua volontà, se tale trattamento non è previsto come obbligatorio "per disposizione di legge". La stessa Corte Costituzionale con sentenza 438 del 2008 ha affermato che il "consenso informato si configura quale

²¹⁸ Neil C. Manson, Onora O'Neil, *Rethinking Informed Consent in Bioethics*, Cambridge, Cambridge University Press, 2007, p. 186.

vero e proprio diritto della persona”. La volontarietà degli accertamenti e dei trattamenti sanitari (non obbligatori) è ribadita dall’art. 1 della legge 13 maggio 1978, n. 180 e dall’art. 33 della L. 23 dicembre 1978, n. 833 “Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale”. L’articolo 33 di questa Legge, in particolare, specificando che la possibilità di comprimere il potere di autodeterminazione del soggetto è ammissibile solo in presenza di trattamento sanitario obbligatorio per legge o stato di necessità, ha fatto dell’informazione e del consenso informato del malato il baricentro della prestazione medica²¹⁹.

Il diritto di autodeterminazione ha assunto nel nostro Paese le stesse caratteristiche condivise a livello internazionale. Il fondamento giuridico di tale diritto a livello europeo si rivela in primo luogo nella Convenzione per la Protezione dei Diritti dell’Uomo (Convenzione di Oviedo, 1997) che all’Art. 5 stabilisce che “Un trattamento sanitario può essere praticato solo se la persona interessata abbia prestato il proprio consenso libero e informato”. La Convenzione di Oviedo è stata ratificata in Italia con la Legge n. 145/2001, che dà “piena ed intera esecuzione alla Convenzione” (art. 2), ma delega (art. 3) il Governo “ad adottare uno o più decreti legislativi” di attuazione. Ad oggi, il Governo italiano non ha ancora predisposto i decreti legislativi per adattare l’ordinamento giuridico italiano ai principi e alle norme della Convenzione e dei Protocolli.

La “Declaration on the Promotion of Patient’s Rights in Europe” (1994) esprime “il diritto del paziente a essere pienamente informato sul proprio stato di salute, sulle procedure mediche proposte, unitamente ai potenziali rischi e benefici propri di ciascuna procedura; sulle alternative alle procedure proposte, incluse le conseguenze di un rifiuto di sottoporsi ad uno specifico trattamento” (Paragrafo 2.2.2).

L’informazione deve inoltre essere comunicata al paziente “in modo appropriato, tenuto conto della propria capacità di comprensione, minimizzando l’uso di una terminologia tecnica non familiare” (Paragrafo 2.2.4). In Italia il quadro normativo è ancora incompiuto e molte questioni inerenti la natura dell’informativa medica, dell’autonomia del paziente e del medico sono state oggetto di numerose elaborazioni dottrinali nonché oggetto di contenziosi in sede giudiziaria. Allo stato attuale, se si cerca

²¹⁹ A. Palazzo, Responsabilità, doveri di protezione e tutela della persona, in Vita not., 1999, p.16; V. Rizzo, Atti di destinazione del proprio corpo e tecniche legislative, p. 630.

di individuare le regole doverose della condotta professionale medica circa il consenso al trattamento si deve fare riferimento a una pluralità di fonti: la legge, con le sue norme specifiche, la deontologia professionale, le elaborazioni teoriche della medicina legale e della bioetica e la giurisprudenza.

Il Codice di deontologia medica, nell'ultima versione 2014, ha reso ancor più esplicito l'impegno e la responsabilità del medico relativamente all'obbligo d'informazione. In particolare, all'art. 20, è previsto che: *“La relazione tra medico e paziente è costituita sulla libertà di scelta e sull'individuazione e condivisione delle rispettive autonomie e responsabilità. Il medico nella relazione persegue l'alleanza di cura fondata sulla reciproca fiducia e sul mutuo rispetto dei valori e dei diritti e su un'informazione comprensibile e completa, considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura”*. Inoltre all'art. 33: *“Il medico garantisce alla persona assistita o al suo rappresentante legale un'informazione comprensibile ed esaustiva sulla prevenzione, sul percorso diagnostico, sulla diagnosi, sulla prognosi, sulla terapia e sulle eventuali alternative diagnostico-terapeutiche, sui prevedibili rischi e complicanze, nonché sui comportamenti che il paziente dovrà osservare nel processo di cura. Il medico adegua la comunicazione alla capacità di comprensione della persona assistita o del suo rappresentante legale, corrispondendo a ogni richiesta di chiarimento, tenendo conto della sensibilità e reattività emotiva dei medesimi, in particolare in caso di prognosi gravi o infauste, senza escludere elementi di speranza”*.

Per quanto riguarda la sperimentazione scientifica, in particolare su soggetti umani, il Codice sottolinea che il medico attua sull'uomo esclusivamente sperimentazioni sostenute da protocolli scientificamente fondati e ispirati al principio di salvaguardia della vita e dell'integrità psico-fisica e nel rispetto della dignità della persona, informando in anticipo il soggetto reclutato in merito agli scopi, ai metodi, ai benefici prevedibili e ai rischi. In allegato al capitolo inerente la sperimentazione scientifica, è inserita una serie di 12 indirizzi applicativi tra cui viene esplicitato che: *“il medico non sottoscrive risultati di ricerche non conformi ai principi del Codice di deontologia medica. I comunicati stampa redatti dai ricercatori devono riflettere i risultati della*

*ricerca senza enfatizzare i benefici del trattamento sperimentale per non generare nei pazienti aspettative non realistiche sui nuovi trattamenti*²²⁰.

In ambito giuridico, la dottrina del consenso informato, oltre a sensibilizzare gli operatori sanitari in merito all'esigenza di un più diretto coinvolgimento del paziente nel progetto di cura, ha indotto ad una riflessione sui fondamenti di legittimità dell'atto medico. In particolare, ci si è interrogati sulla questione se la legittimità possa essere fondata esclusivamente nel principio del consenso e sul problema della conciliabilità tra il pieno rispetto dell'autonomia del paziente e i doveri gravanti sul medico in forza della posizione di garanzia orientata alla tutela dei beni della vita e della salute del soggetto²²¹.

Come sottolineato da alcuni autori (Anzilotti S., 2013), si assiste ad un progressivo erodersi dell'istituto della posizione di garanzia del sanitario, che viene sempre di più piegata alla volontà soggettiva del malato; i tratti della relazione medico-paziente sono modificati e la volontà del paziente diventa la cifra determinante delle scelte terapeutiche²²². La nuova fisionomia di questa relazione insieme all'accresciuto ruolo che il consenso del paziente acquisisce sui doveri del medico, determinano una modificazione strutturale nella posizione di garanzia del sanitario. Questi, infatti, si trova ad essere garante non più e non soltanto della salute del paziente ma anche della sua libertà di *autodeterminazione* quale scelta soggettiva a cui il medico è chiamato ad uniformarsi. È interessante la considerazione che l'autore propone nella sua opera e cioè se «lentamente non si sia smarrita la corretta chiave interpretativa (giuridica, deontologica ed epistemologica) della funzione del medico e del suo ruolo di *protezione* verso il paziente²²³».

2.2.2 Il consenso informato nelle terapie cellulari

Come è stato già considerato, le prime fasi di sperimentazione clinica offrono l'opportunità di valutare gli interventi promettenti a base di cellule staminali

²²⁰ Nuovo codice di Deontologia Medica (2014), disponibile su: <https://portale.fnomceo.it/codice-deontologico/>. (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²²¹ S. Anzilotti, *La posizione di garanzia del medico. Uno studio giuridico, bioetico e deontologico*, Giuffrè Editore, 2013, pag. 84 ss.

²²² *ivi*, pag. 117.

²²³ *ivi*, pag. 123.

direttamente sull'uomo. Rappresentano, altresì, anche la prima circostanza in cui gli esseri umani sono esposti a un intervento non ancora dimostrato. Poiché le prime fasi degli studi sulle cellule staminali comportano alti livelli di incertezza, i ricercatori, gli sponsor e revisori possono avere opinioni anche molto divergenti sull'adeguatezza delle evidenze di supporto precliniche.

Per questo motivo, come sottolineato anche dalle linee guida dell'ISSCR, le procedure di consenso informato, in qualsiasi fase, ma soprattutto in relazione alle prime fasi degli studi basati sulle cellule staminali, dovrebbero essere realizzate in modo tale da essere adeguate a scongiurare i fenomeni conosciuti in letteratura come "*subjects' overestimation of benefit*" and "*therapeutic misconception*". Gli studi nelle fasi iniziali con interventi a base di cellule staminali, infatti, possono riguardare individui che hanno esaurito tutte le possibilità di trattamento alternative. In alcuni casi, le sperimentazioni arruolano persone che hanno appena vissuto eventi che hanno alterato profondamente la loro vita. Questi potrebbero perciò essere inclini a sovrastimare la probabilità o il livello di beneficio dell'intervento sperimentale ("*subjects' overestimation of benefit*"), trascurando le implicazioni della partecipazione allo studio o confondendo procedure di ricerca, finalizzate allo sviluppo di conoscenza, con procedure terapeutiche ("*therapeutic misconception*").

Di conseguenza, ai ricercatori è richiesto un impegno particolare per mettere in pratica una procedura di consenso informato valida per il contesto specifico. Gli approcci che potrebbero essere considerati includono:

- a) Condurre una procedura di consenso informato che includa operatori esperti ma indipendente dal gruppo di ricerca;
- b) Spiegare ai futuri partecipanti che i benefici terapeutici maggiori negli studi iniziali sono estremamente rari;
- c) Testare i futuri partecipanti sulla effettiva comprensione prima di accettare il loro consenso;
- d) Determinare un periodo di riflessione tra il momento in cui vengono fornite le informazioni e avviene la discussione e la firma del consenso;
- e) Evitare il linguaggio caratterizzato da una connotazione terapeutica ad esempio utilizzare parole come "prodotto" o "cellule" piuttosto che "terapia";

f) Sviluppare moduli di consenso specifici e ponderati in modo tale da contenere, ad esempio, materiale didattico aggiuntivo.

In generale, fornire informazioni corrette sugli interventi a base di cellule staminali è importante anche all'interno dell'assistenza clinica ordinaria. È necessario che sia sempre sottolineata la necessità della consultazione con i professionisti medici che hanno familiarità diretta con il caso del singolo paziente, prima di ogni scelta, nonché l'eventuale ricerca di un'opinione di esperti indipendenti. L'obiettivo delle comunicazioni cliniche è consentire un processo decisionale autonomo e ben informato. Data la novità degli interventi basati sulle cellule staminali e il fatto che molti paesi non dispongono di percorsi regolatori ben definiti che disciplinano l'introduzione di nuovi prodotti medici nell'uso clinico, le comunicazioni dovrebbero essere limitate alla sola utilità clinica. L'uso di un linguaggio che potrebbe essere interpretato come promozionale, o suggestivo di efficacia clinica in riferimento ad interventi per i quali non è stata stabilita l'efficacia, deve essere in ogni caso evitato. Le autorità di regolamentazione dovrebbero vagliare e, nel caso, proibire le offerte da parte di attori commerciali non sostenute da evidenze scientifiche, nella misura in cui queste violino la protezione del consumatore e le normative sulla pubblicità ingannevole all'interno di una determinata giurisdizione.

2.3 Il mercato dei trattamenti non provati

La definizione di «terapie cellulari non provate è ampia» e potrebbe anche includere regolari attività di ricerca volte a verificare alcune ipotesi di approccio con prodotti innovativi. In generale, infatti, tutti i medicinali sperimentali vengono testati in studi clinici strutturati e molti rimangono non provati o insufficientemente provati per lungo tempo.

Sfortunatamente, oggi, molte terapie cellulari non provate o non dimostrate vengono proposte ai pazienti da attori privati come «trattamenti» o «terapie» con un costo finanziario e senza evidenze riconosciute di sicurezza ed efficacia (cioè, senza una

valutazione positiva del rischio di beneficio in atto)²²⁴. La maggior parte di queste terapie vengono offerte al di fuori di un sistema strutturato e non rientrano nei modelli di sviluppo convenzionali, supervisionati e monitorati da agenzie di regolamentazione (quali sono ad esempio l'uso compassionevole o le esenzioni ospedaliere)^{225 226}.

La definizione giuridica di terapia cellulare autorizzata o non autorizzata è appannaggio degli enti regolatori nazionali, tuttavia all'interno della comunità scientifica di riferimento²²⁷ è stata proposta una definizione basata sui seguenti criteri (Tab.3):

Tab.3 fonte: Srivastava A. et al, 2016.

Caratterizzazione delle terapie cellulari non provate
▪ Motivazioni scientifiche poco chiare per suggerire una potenziale efficacia
▪ Mancanza di comprensione del meccanismo d'azione e/o della funzione biologica a supporto dell'uso clinico
▪ Dati insufficienti provenienti da studi in vitro, modelli animali e studi clinici relativi al profilo di sicurezza per supportare l'uso nel paziente
▪ Mancanza di un approccio standardizzato per confermare la qualità del prodotto e assicurare l'uniformità nella produzione di cellule
▪ Informazioni inadeguate nei confronti dei pazienti per consentire un adeguato processo di consenso informato
▪ Utilizzo di metodi di somministrazione non standardizzati o non convalidati
▪ Procedure sperimentali non controllate negli esseri umani

La mancanza di informazioni affidabili per i pazienti e i costi spesso alti di questi trattamenti creano un considerevole impatto economico e psicologico per i pazienti e le loro famiglie. Infatti, poiché le assicurazioni sanitarie di solito non coprono gli interventi

²²⁴ Srivastava A., *Part 1: Defining unproven cellular therapies*, *Cytotherapy*, Volume 18, Issue 1, January 2016, Pages 117-119.

²²⁵ *ivi*.

²²⁶ Lysaght T, Lipworth W, Hendl T, et al. *The deadly business of an unregulated global stem cell industry*. *J MedEthics*. 2017; 43(11):744-746.

²²⁷ *ivi*, pag.118, traduzione dell'autore.

a base di cellule staminali, i pazienti che cercano questi trattamenti pagano di tasca propria o, come è stato mostrato, utilizzano meccanismi di finanziamento alternativi come il «crowdfunding» (cioè, un meccanismo di raccolta fondi tramite i social networks)²²⁸.

Il crowdfunding per coprire le spese di supposti interventi miracolosi, solleva una serie di questioni importanti, tra cui, ad esempio, il modo in cui i benefici e rischi vengono descritti e raffigurati nelle campagne di raccolta²²⁹.

Snyder et al (2018) hanno mostrato come tali campagne sottovalutino i rischi ed esagerino l'efficacia delle presunte terapie che offrono, proprio come avviene all'interno della pubblicità da parte delle cliniche private. Turner e Knoepfler (2016) hanno identificato 351 aziende statunitensi impegnate nella commercializzazione diretta al consumatore (Direct To Consumer - DTC) di interventi a base di cellule staminali²³⁰ e sono noti diversi casi di conseguenze indesiderate e anche letali di questi trattamenti su pazienti.

Nel 2016 una donna australiana è morta a causa di complicanze dopo una procedura con cellule staminali autologhe in una clinica di Sydney e in un recente lavoro sul *Journal of Medical Ethics*, Lysaght et. al (2017) hanno ripercorso le tappe di questa vicenda, sostenendo che la morte della paziente fosse un evento evitabile che si configura come «la conseguenza di un pericoloso problema globale di un'industria che sfrutta le pecche dei sistemi regolatori per vendere interventi non dimostrati e non giustificati a base di cellule staminali».

Nel loro articolo, gli autori concludono sostenendo che i valori di “Responsible Research and Innovation (RRI)” che costituiscono il fulcro del sistema di finanziamento della ricerca scientifica della Commissione Europea dovrebbero essere richiamati in questo contesto. Gli approcci RRI promuovono la deliberazione sociale e un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio per sostenere l'accettabilità etica e l'auspicabilità sociale del processo di innovazione e dei suoi prodotti commerciabili²³¹. Un tale approccio appare essenziale se l'obiettivo dell'innovazione terapeutica con le cellule staminali è quello di ottenere per le persone trattamenti sicuri ed efficaci.

²²⁸ Snyder J, Mathers A, Crooks VA. *Fund my treatment!* SocSciMed.2016; 169: 27-30.

²²⁹ Snyder J. *Crowdfunding for Unproven Stem Cell-Based Interventions*. JAMA. 2018; 319(18):1935-1936.

²³⁰ Turner L, Knoepfler P. *Selling stem cells in the USA*, Cell Stem Cell. 2016; 19(2):154-157.

²³¹ Owen R, Macnaghten P, Stilgoe J. *Responsible research and innovation: from science in society to science for society, with society*. SciPubl Policy 2012; 39:751-60.

Nel 2015, l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) si è espressa sull'argomento del mercato delle terapie non provate con una serie di iniziative, rimarcando con forza la necessità di posizionare la comunità scientifica contro la condotta di chi commercializza prodotti la cui efficacia non è stata assolutamente dimostrata, o mostrata solo in parte, rendendoli disponibili per individui speranzosi in cerca di cure.

Come si legge nel *position paper* dell'ISCT: «*La commercializzazione prematura rappresenta un rischio significativo sia per i singoli pazienti e per l'intero sistema sanitario. Gli annunci riguardo gli interventi di terapie cellulari non dimostrate variano ampiamente, dal promettente all'inverosimile. Una promozione non etica di terapie cellulari non provate è tipicamente basata su promesse infondate ed è progettata per le coorti di pazienti più vulnerabili. Queste pratiche discutibili espongono i pazienti a rischi non necessari, facendoli inoltre pagare cifre anche rilevanti per interventi con cellule staminali sulla base di rivendicazioni iperboliche senza fondamento*».

La società propone una serie di azioni per fronteggiare lo sviluppo di condotte non etiche tra cui la costruzione di una task force multilaterale che comprenda organizzazioni di pazienti, associazioni di professionisti e agenzie di regolazione per delineare le azioni necessarie ad assicurare che i pazienti siano protetti. Come viene sottolineato, infatti:

«*È importante assicurare che tutti i soggetti coinvolti siano in grado di fare scelte informate, siano esposti ad un rapporto rischio-beneficio favorevole e siano trattati con dignità, onestà, compassione e rispetto. La coalizione proposta mira ad aiutare pazienti, clinici, ricercatori e le rispettive associazioni ad accertare nel miglior modo le terapie a base di cellule e a promuovere la comprensione di elementi chiave etici, legali, e scientifici della ricerca su soggetti umani*»²³².

2.4 Medicina Rigenerativa e Responsible Research Innovation (RRI)

Scienza e tecnologia sono forze propulsive in grado di generare cambiamenti importanti a livello della società e, come è stato già sottolineato, in molte circostanze

²³² Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective, *Cytotherapy*. 2015 Dec; 17(12):1663-6.

l'innovazione rappresenta la fonte di nuovi rischi e dilemmi etici nonché di vigorose controversie a livello sociale. Il concetto di "Ricerca Responsabile e Innovazione" (RRI) è stato adottato a livello dei policy-maker mondiali come un approccio per riflettere in maniera sistematica sui benefici pubblici della ricerca scientifica e tecnologica. In Europa, in particolare, è diventato una nozione cardine nelle attuali politiche di ricerca e innovazione ed è stato adottato come tema trasversale fondamentale nell'ambito del Programma Quadro comunitario per la ricerca e l'innovazione "Horizon 2020"²³³.

Il discorso critico che riguarda gli obiettivi e le modalità di attuazione dei principi identificati come rilevanti per una RRI è tutt'ora in evoluzione ed oggetto di dibattito²³⁴; per questa ragione, gli elementi costitutivi di differenti cornici esplicative possono variare. Tuttavia la matrice comune è rappresentata sicuramente dalla volontà di perseguire un beneficio pubblico attraverso la ricerca scientifica e tecnologica; obiettivo che implica la garanzia di percorsi di ricerca scientificamente validi ed eticamente giustificati. La RRI mira alla promozione di una cultura di scambio e condivisione tra tutti quelli che sono impegnati nel processo di innovazione che dovrebbe essere sempre appropriatamente governato e regolamentato. Il coinvolgimento del pubblico nella determinazione dei fini desiderabili della ricerca rappresenta una parte cruciale di una costruzione responsabile. Il contesto di attuazione di RRI, come spesso espresso, resta piuttosto generico ed ancorato a un livello di astrazione che ne consente l'applicazione in diversi contesti e a tecnologie diverse.

Nell'ambito della ricerca sulle cellule staminali, come esempio di impegno per una innovazione responsabile e trasparente, è degno di menzione il caso di «EuroStemCell²³⁵», un progetto nell'ambito dell'Unione Europea - cofinanziamentale dal programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 - che si è sviluppato con lo scopo di aiutare i cittadini europei a comprendere le cellule staminali

²³³ European Commission: Research and Innovation (2013) Horizon 2020, disponibile su: http://ec.europa.eu/research/horizon2020/index_en.cfm?pg=home&video=none, (Ultimo accesso 23 maggio 2018); cfr. anche: European Commission: DG Research and Innovation (2011), A report on responsible research & innovation, disponibile su: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/tri-report-hilary-sutcliffe_en.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²³⁴ European Commission: DG Research and Innovation (2011) A report on responsible research & innovation, available at: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/tri-report-hilary-sutcliffe_en.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018); Owen R, Macnaghten P and Stilgoe J (2012) Responsible research and innovation: from science in society to science for society, with society Science and Public Policy 39(6): 751-60.

²³⁵ EuroStemCell, <https://www.eurostemcell.org/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

offrendo informazioni indipendenti e materiale divulgativo scientificamente validato, ad un pubblico generico.

Si tratta di vasto network di organizzazioni e individui impegnati in attività educative e culturali; uno spazio complesso in cui si intersecano prospettive scientifiche, politiche, etiche, legali e sociali. Il progetto si è sviluppato all'interno della comunità di ricerca europea sulle cellule staminali fino a crescere sempre più, utilizzando un approccio "dal basso verso l'alto" basato su un impegno dialogico (cioè reciproco) con il pubblico e le parti interessate e a diventare una delle principali fonti al mondo di informazioni accessibili, credibili e aggiornate sulle cellule staminali, la medicina rigenerativa e tutte le questioni connesse e rilevanti a livello sociale. Nel 2016 il sito ha raggiunto un pubblico mondiale di oltre 1,3 milioni di accessi²³⁶.

In uno spazio dedicato ad un'analisi dell'innovazione in medicina rigenerativa, gli autori considerano che la MR, nel suo complesso, rappresenta un campo nuovo e articolato situato all'incrocio tra scienza e medicina dove l'entusiasmo generale, anche per il potenziale economico e di mercato, ha favorito lo sviluppo di una forte pressione per accelerare i processi di ricerca e sviluppo²³⁷. L'attenzione alla rapida traduzione di tecnologie innovative in prodotti di mercato, però, sembra non tenere in debita considerazione alcuni fattori che possono influenzarne il successo, la domanda e l'utilizzo. Sebbene il campo della MR possieda sicuramente caratteristiche uniche, molte delle discussioni sulle modalità di implementazione delle nuove tecnologie sono assimilabili a quelle di altri campi emergenti, come le nanotecnologie e la biologia sintetica; in tutti questi casi, gli Studi su Scienza e Tecnologia (STS) e gli approcci di Ricerca e Innovazione Responsabile (RRI) potrebbero sicuramente contribuire allo sviluppo di una gestione complessiva e integrata della MR²³⁸.

Molte aree di ricerca, organismi di finanziamento e governi hanno adottato principi di RRI nelle loro politiche. Una tale cornice di riferimento potrebbe essere utile ai membri della scienza e della società, compreso il pubblico e le imprese, per esaminare e discutere la natura etica e i rischi inerenti alle implicazioni complesse della ricerca scientifica nel campo delle scienze della vita.

²³⁶ EuroStemCell: A European infrastructure for communication and engagement with stem cell research (2017) Seminars in cell & developmental biology, ISSN: 1096-3634, Vol: 70:26-37.

²³⁷ Cfr. Andrew Webster, *Regenerative medicine and responsible research and innovation: proposals for a responsible acceleration to the clinic*, Regenerative Medicine, Vol. 12, No. 7, 2 November 2017.

²³⁸ *ivi*.

Se avviata in anticipo, una tale discussione potrebbe favorire la previsione delle implicazioni positive e negative della ricerca e dei rischi diretti ed indiretti nonché ad effettuare stime più ampie, come ad esempio considerazioni sul governo stesso dei processi di innovazione. Tuttavia questo approccio potrebbe in parte causare un rallentamento dell'innovazione stessa, ponendo maggiore enfasi sulla sua direzione, piuttosto che su una rapida «innovazione a tutti i costi».

La RRI è generalmente basata sui principi di *anticipazione*, *riflessività*, *inclusione* e *reattività* che guidano a considerare i rischi e le opportunità dei progressi tecnologici, a discutere apertamente gli interessi e i valori di tutti gli attori coinvolti nei processi (ad. es. industrie, ricercatori e pubblico potrebbero avere opinioni differenti) e a coinvolgere diversi gruppi nelle decisioni, costruendo nuovi modi per rivalutare e cambiare le politiche man mano che gli scenari evolvono.

Per questi motivi, gli Studi su Scienza e Tecnologia generalmente riconoscono come le innovazioni e le tecnologie emergenti rappresentino un «processo non lineare, complesso e disordinato» e che nuove idee e tecnologie possono portare a molti e diversi risultati, alcuni dei quali potrebbero anche non verificarsi mai²³⁹.

Un approccio di RRI potrebbe applicarsi al campo degli studi di medicina rigenerativa seguendo il seguente schema: la *riflessività* appare necessaria per verificare i presupposti nel processo di sperimentazione clinica e suggerire le modalità più adatte per l'utilizzo delle terapie a base di cellule; discussioni *inclusive* tra ricercatori, policy-maker, medici, pazienti e rappresentanti dei pazienti (come associazioni no profit indirizzate ad una specifica malattia) possono aiutare a riconsiderare le evidenze che possono e devono essere esaminate nella valutazione di nuove terapie; un approccio *reattivo* per quanto riguarda la regolamentazione può assicurare una gestione appropriata e trasparente, discussa e sottoposta a revisione critica nel tempo.

Webster (2017), in particolare, ha sottolineato che l'uso di cellule viventi, all'interno della MR, rende i risultati di nuovi STS essenziali proprio perché gli attuali sistemi sanitari sono in gran parte basati su terapie tradizionali (ad esempio farmaci e dispositivi medici). Considerare i principi STS e RRI richiederà senz'altro di rallentare il ritmo del progresso con l'obiettivo di affrontare in anticipo i bisogni e comprendere meglio gli effetti a lungo termine delle nuove tecnologie. Egli fa riferimento alla "Accelerated

²³⁹ *ivi*.

Access Partnership (AAP)”, recentemente costituita dal Servizio sanitario nazionale del Regno Unito, come esempio di come potrebbe essere un approccio RRI / STS per la medicina rigenerativa. L'AAP è composto da un gran numero di parti interessate che collaborano per introdurre nuove innovazioni e tecnologie nella clinica, a partire da analisi che tengono in conto la specificità delle infrastrutture correnti. Un approccio combinato RRI / STS con un'organizzazione attiva e una collaborazione tra le parti interessate, potrebbe aiutare il campo della MR a introdurre nuove tecnologie sul mercato in maniera più efficace e definibile come un'«accelerazione responsabile²⁴⁰».

2.5 Etica della responsabilità

Il concetto di responsabilità ed il significato che esso assume all'interno dell'etica è stato ampiamente dibattuto soprattutto in epoca contemporanea. Hans Jonas, filosofo tedesco del 900, è l'autore che per primo ha tentato di fondare ontologicamente il principio di responsabilità partendo dalla descrizione dell'uomo come «un essere che vuole conservare la propria esistenza». In un momento storico in cui l'azione dell'uomo sul mondo prende le sembianze di un potere dirompente in grado di modificare la natura stessa della vita biologica in maniera irreversibile, indicare la responsabilità come modalità di condotta etica, nella ricerca scientifica, assume un significato fondamentale. Per Jonas responsabilità vuol dire essenzialmente tenere a mente la vita delle generazioni a venire durante l'azione presente; il principio indispensabile che caratterizza la responsabilità è proprio il rispetto delle generazioni future come impegno tipico di chi mira a preservare il mondo.

Tra le questioni basilari, nel pensiero di Jonas, vi è l'impegno alla tutela dell'integrità dell'uomo per evitare gli sbandamenti del potere e «*conservare intatta quell'eredità attraverso i pericoli del tempo anzi contro l'agire stesso dell'uomo [...] il fine non poi così modesto della responsabilità per il futuro dell'uomo*²⁴¹».

Hans Jonas ha parlato di responsabilità in relazione al potenziale della tecnica moderna; gli effetti dell'agire tecnico possono avere importanti conseguenze anche su chi è lontano nello spazio e nel tempo ed è, oggi, indispensabile adottare un orizzonte di

²⁴⁰ *ivi*.

²⁴¹ H. Jonas, *Il principio di responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica*, Torino 1990.

riferimento nuovo, in grado di garantire il passaggio da un'etica del *qui ed ora* a un'etica del *farsi carico*. Le generazioni future si trovano di fronte all'uomo di oggi in una evidente condizione di asimmetria di potere, o di scelta, e in virtù di questo, la società tecnologica ha il dovere di tutelare il futuro, adottando una etica fondata sul principio di responsabilità.

L'etica cui sembra riferirsi l'autore non può basarsi su principi morali astratti ma assume piuttosto i contorni di una *prudentia* (intesa come traduzione latina della *phronesis* aristotelica) cioè di una capacità di saper valutare le situazioni, soppesando bene tutto quello che esse implicano e di agire di conseguenza, in modo consapevole.

La responsabilità, come suggerisce l'etimologia stessa della parola, è sempre una risposta: *rispondere* vuol dire rispondere, composto di *re* indietro e *spondere* promettere, più il suffisso *-bile* che indica facoltà, possibilità²⁴².

Si può anche far derivare il termine «responsabilità» dal latino *res (rem) ponderare*, che significa riflettere, valutare una determinata situazione. In questo senso si può intendere come azione responsabile non quella che applica regole astratte ma quella che mette in atto una saggezza intrinseca.

Fabrizio Turolto, nella sua opera «Bioetica ed etica della responsabilità», fornisce un'analisi dettagliata del significato che il concetto di responsabilità ha assunto storicamente, esaminando il pensiero di diversi autori appartenenti a molteplici discipline. Egli evidenzia come tutti i significati di volta in volta individuati non possono prescindere dal problema dell'intersoggettività e della reciprocità. Un'etica della responsabilità, afferma l'autore, potrà essere intesa in vari modi ma mai in senso solipsistico²⁴³. Quando si pensa ad un soggetto responsabile, infatti, non è possibile immaginare un individuo avulso da relazioni e assolutamente libero di agire, come accade all'interno di alcune teorizzazioni di stampo liberale. Il soggetto responsabile, al contrario, è naturalmente immerso in una rete di rapporti che rappresentano per lui il contorno imprescindibile all'interno del quale si definisce qualunque azione.

L'autore elenca alcune accezioni del significato di responsabilità, tra cui:

²⁴² Cfr. Dizionario etimologico on-line alla voce "responsabile" <https://www.etimo.it/?term=responsabile>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²⁴³ F. Turolto, Bioetica ed etica della responsabilità, Cittadella editrice, 2009, pag. 40.

- i. la responsabilità in senso antecedente intesa come l'essere responsabile di un altro, che ci è dato in carico, che può anche essere qualcuno che non conosciamo e che non conosceremo mai, come lo sono le generazioni future;
- ii. la responsabilità come risposta a un altro che mi viene innanzi con la sua voce ed il suo volto richiamando la virtù dell'amicizia;
- iii. la responsabilità come "rem ponderare", come capacità di valutazione, come *phronesis* che mostra come non sia possibile applicare norme universali in modo astratto e indifferentemente per qualsiasi soggetto e per qualsiasi situazione ma è necessaria sempre una valutazione della situazione. Valutare significa porsi in relazione con il singolo soggetto che non è mai un soggetto morale impersonale;
- iv. la responsabilità come gestione sociale del rischio che pone l'attenzione per la vittima, per l'altro debole, fragile e vulnerabile.

In generale le due possibilità che possono essere attribuite alla natura della responsabilità riguardano l'azione di rispondere *a qualcuno* e di rispondere *di qualcuno*.

La prima tipologia di risposta si riferisce a quella che richiede il Volto dell'altro quando si fa avanti nell'ambito dell'incontro (cfr. E. Lévinas²⁴⁴); nel contesto della medicina si potrebbe dire che è il paziente che si presenta con il suo bisogno e la sua specifica problematica e chiede di essere *guarito*. La seconda azione è più complessa e si riferisce alla presa in carico dell'altro; implica dunque un coinvolgimento maggiore rispetto alla semplice risposta, un impegno che può perdurare nel tempo e che assomiglia all'impegno della cura.

L'etica della responsabilità si differenzia come approccio da altri modelli di etica e la sua specificità, si potrebbe dire, risiede proprio nell'impegno umano che viene richiesto come modalità della relazione. La differenza più grande è quella che esiste con le teorie normative quali sono tradizionalmente considerate le cosiddette "etiche dei principi".

Storicamente T.L. Beauchamp e J.F. Childress furono i primi autori ad individuare alcuni dei principi generali cui si dovrebbe far riferimento nella discussione dei casi di

²⁴⁴ Cfr. E. Lévinas, *Totalità e Infinito. Saggio sull'esteriorità*, tr. it. di A. Dell'Asta, Jaca Book, Milano 1980.

interesse per la bioetica²⁴⁵, raccogliendo alcune istanze delle più importanti teorie contemporanee (l'autonomia per il liberalismo, la non maleficenza per il deontologismo, la beneficenza per l'utilitarismo e la giustizia per il contrattualismo). Anche il Belmont Report del 1978 e l'Encyclopedia of Bioethics, pubblicata da W.T. Reich nel 1978 descrivono gli stessi principi e lo stesso modo di intendere l'etica.

La principale critica che viene mossa all'etica dei principi riguarda il fatto che cerca di fornire delle risposte generali da adoperare per ogni situazione, come se tutte le situazioni fossero uguali, per di più ponendo scarsa o nessuna attenzione agli esiti derivanti dall'applicazione dei principi stessi.

L'etica della responsabilità, al contrario, afferma che bisogna valutare ogni caso nella sua specificità ed in questo senso, come approccio, somiglia in parte all'etica della situazione anche se mostra alcuni aspetti basilari in comune con l'etica della cura, di cui si parlerà più in dettaglio nel prossimo paragrafo. Un'etica della cura si fonda precisamente sull'idea del *prendersi cura* come impegno a *rispondere di* qualcuno: applicato alla medicina clinica, questo qualcuno è il paziente che chiede di esser guarito ma ha bisogno anche di esser sostenuto in un percorso che può essere a volte difficile e incerto. Come si vedrà in seguito, l'etica della cura si applica bene alla pratica clinica ma può essere utile anche alla bioetica in una più ampia casistica.

La bioetica è una disciplina nata negli anni '70 del secolo scorso per affrontare, in particolare, le questioni etiche rilevanti nell'ambito della pratica clinica e della ricerca scientifica in medicina. Nel corso del tempo, tuttavia, ha iniziato ad occuparsi anche di temi etici relativi a differenti contesti come, ad esempio, problemi inerenti la sanità pubblica. La disciplina si è caratterizzata, fin dalla sua nascita, per l'attenzione specifica posta nei confronti dell'individuo e della sua tutela; tra i principi predominanti nella riflessione teorica, infatti, quelli cardine sono sempre stati il principio dell'autonomia personale e del consenso informato.

Il riferimento al principio del rispetto dell'autonomia del paziente, come è stato già accennato, è divenuto oggi imprescindibile all'interno di ogni tipo di ricerca e di sperimentazione clinica; il soggetto partecipante non può in nessun caso essere considerato come un oggetto e qualunque trattamento necessita del suo consenso libero e informato prima di poter essere intrapreso. Questo è pienamente comprensibile se si

²⁴⁵ T.L. Beauchamp e J.F. Childress, 1979: «Principles of Biomedical Ethics».

considera il fatto che, come evidenziato da Callahan e Jennings²⁴⁶: “la bioetica ha ricevuto il suo primo stimolo da abusi dovuti alla ricerca su soggetti umani, dall’emergere dei diritti dei pazienti e del dramma della medicina ad alta tecnologia”.

Il diritto all’autonomia costituisce, inoltre, uno dei fondamenti della morale, perché senza autonomia non può esserci soggetto morale: esiste un’ampia trattazione sul significato dell’autonomia e del soggetto autonomo all’interno dell’indagine filosofica che per la sua complessità è impossibile da riprodurre in questa sede. Se ne farà qualche cenno, nell’ambito della discussione generale, solo per tentare di inquadrare la cornice di riferimento all’interno della quale, oggi, si osserva lo sviluppo crescente di *nuovi diritti*, nel campo della medicina e della salute, che vengono ricondotti di frequente ad una nozione di autonomia personale.

L’utilitarismo è stata una delle correnti filosofiche che ha sottolineato con più enfasi il concetto di autonomia, ritenuto necessario per la protezione dei migliori interessi del soggetto stesso. Il filosofo americano Ronald Dworkin, diversamente dalla tesi utilitarista, introdusse un’altra giustificazione del principio di autonomia, basata sul concetto di integrità: *«il valore dell’autonomia deriva dalla capacità che viene protetta: la capacità di esprimere il proprio carattere nella vita che si conduce (valore, impegni, convinzioni, interessi critici così come interessi di esperienza). Riconoscere un diritto individuale all’autonomia rende possibile l’autocreazione. Permette a ciascuno di noi di essere responsabile di dar forma alla propria vita secondo la propria coerente o incoerente, ma comunque peculiare, personalità (...). Permettiamo che una persona scelga la morte invece dell’amputazione totale o di una trasfusione di sangue, se questo è il suo desiderio consapevole, perché le riconosciamo il diritto a una vita strutturata sui suoi valori. La concezione dell’autonomia basata sull’integrità (...) riconosce che le persone fanno spesso scelte che riflettono debolezza, indecisione, capriccio o evidente irrazionalità²⁴⁷»*.

Come è stato evidenziato da numerosi autori, il limite di tali prospettive consiste proprio nel loro individualismo; in altri termini esse mancherebbero di una considerazione della dimensione relazionale della vita morale, dimensione nella quale il principio di autonomia necessariamente deve essere inserito.

²⁴⁶ Callahan, Jennings, *Ethics and public health: forging a strong relationship*, cit., p.169.

²⁴⁷ R. Dworkin, *Il dominio della vita. Aborto, eutanasia e libertà individuale*, Edizioni di Comunità, Milano 1994, p. 309.

Turoldo osserva che l'autonomia a cui si riferisce la modernità è spesso un'autonomia intesa in senso cognitivo: è l'autonomia di un soggetto adulto, sano, perfettamente in grado di intendere e di volere: “ecco che allora uno dei compiti più importanti per la bioetica, oggi, consiste proprio nel mettere in discussione un'autonomia viziata da una forte ipertrofia cognitiva²⁴⁸”. Questo appare particolarmente rilevante se si considera che il rapporto tra pazienti e innovazione in biomedicina si muove oggi su traiettorie sempre più incerte, a volte al di fuori della pratica medica condivisa, in nome proprio di principi quali autonomia e sovranità sul corpo.

Le scienze della vita hanno ad oggetto specifico e particolare il vivente e creano nuovi scenari da cui emergono incessantemente interrogativi di carattere morale; l'estrema mutevolezza ne fa un oggetto estremamente difficile da afferrare e da disciplinare ma appare sempre più necessaria una riflessione specifica per valutare, dal punto di vista dell'argomentazione morale, le considerazioni circa la giurisdizione che gli individui esercitano sul loro corpo in ambito sanitario. Questo potrebbe far avanzare il discorso pubblico anche in merito alla regolamentazione dell'innovazione.

Carlo Casonato ha sostenuto che «il biodiritto si trova pienamente inserito all'interno di un flusso di movimenti e dinamiche che agitano il fenomeno giuridico contemporaneo e questa complessità è resa maggiore dal fatto che le scienze della vita richiamano la struttura morale più profonda di ognuno e, con essa, il significato stesso di concetti, anche antropologicamente delicati e divisivi, come quelli di salute, di malattia, di vita, di morte, di dignità; e così di materia vivente e di essere umano»²⁴⁹.

Nello scenario odierno che è sempre più dominato dall'innovazione biotecnologica e dalla commercializzazione di *prodotti* legati alla salute, basti pensare all'avvento della genetica di massa, con la commercializzazione su larga scala delle relative tecniche (cd. consumismo genetico), diventa forse necessario anche ripensare le vecchie categorie di *volontà* e di *autodeterminazione*. La volontà del singolo individuo, soprattutto se si prendono in considerazione alcune situazioni di particolare vulnerabilità, deve essere sostenuta dal diritto che ha la funzione di assistere le capacità di giudizio e di

²⁴⁸ *Ibid.*

²⁴⁹ “Il biodiritto e i suoi confini: definizioni, dialoghi, interazioni”, 2014, Quaderni della Facoltà di Giurisprudenza, Università degli Studi di Trento. A cura di Carlo Casonato, Lucia Busatta, Simone Penasa, Cinzia Piciocchi e Marta Tomasi.

autodeterminazione: «lungi dal porsi quale braccio invasivo di uno Stato paternalista, un corretto processo di accompagnamento può in questa logica condurre all'espressione di una autodeterminazione che sia davvero autentica e non viziata dalla situazione di vulnerabilità²⁵⁰».

Anche l'orientamento tradizionale della riflessione bioetica, laddove appaia ancora ancorato ad una forte applicazione del principio di autonomia, necessita oggi di una nuova riflessione che sappia tenere in maggiore conto la dimensione relazionale e di natura fiduciaria che deve accompagnare le scelte. Le nuove forme che assume la medicina, il progressivo sviluppo della tecno-scienza e le tendenze che evidenziano un allontanamento crescente del cittadino dai contesti tradizionali della medicina, insieme ad una ipertrofia del linguaggio dei diritti individuali, indicano la necessità di mettere in atto processi che favoriscano nell'individuo modalità di scelta realmente consapevoli, scongiurando il rischio di «considerare la persona a priori, astrattamente ma irrealisticamente, perfettamente consapevole e padrona di se stessa»²⁵¹.

Le regole, come espressione del potere dello Stato, rivestono la duplice funzione di tutelare e proteggere i diritti e le libertà dai rischi cui l'evoluzione scientifica e tecnologica espone e di sfruttare le nuove acquisizioni per realizzare un potenziamento della personalità individuale: in questo senso il potere rappresenta il limite e talvolta la condizione d'essere della libertà degli individui²⁵². Come è stato già evidenziato, nelle situazioni in cui sia presente una condizione di vulnerabilità individuale, le forme di protezione e tutela pubblica possono apparire più articolate e complesse da definire e i confini fra capacità di autodeterminazione e intervento *in protezione* da parte dello Stato si fanno più labili e intricati. Le azioni di protezione in questi specifici casi appaiono necessarie e mirate in primo luogo ad evitare l'abbandono dei soggetti coinvolti. L'intervento del regolatore si pone l'obiettivo primario di combattere la solitudine dell'individuo in condizioni di fragilità, garantendo la messa in atto di tutti gli strumenti che possano rivelarsi funzionali alla formulazione di scelte e decisioni pienamente

²⁵⁰ *Ibid.*

²⁵¹ *ibid.*

²⁵² Marta Tomasi, *La tutela dei diritti nelle situazioni di fragilità: spazio del potere e spazio della libertà*, 2014 in "Il biodiritto e i suoi confini: definizioni, dialoghi, interazioni", Quaderni della Facoltà di Giurisprudenza, Università degli Studi di Trento. A cura di Carlo Casonato, Lucia Busatta, Simone Penasa, Cinzia Piciochi e Marta Tomasi.

consapevoli e informate, quindi autenticamente libere e, in definitiva, alla concreta costruzione della propria personalità e della propria identità individuale²⁵³.

Qualunque sia il contesto nel quale si rende necessario effettuare una scelta che potrebbe avere ripercussioni profonde sulla vita delle persone coinvolte, «la tutela effettiva dei diritti passa per una attenta ridefinizione del confine fra posizioni di potere – siano esse detenute dal medico o dal legislatore – e una dimensione che pare invocare, piuttosto, interventi ispirati alle logiche della solidarietà sociale, utili a fornire alle persone le condizioni di libertà e informazione indispensabili all'esercizio di una autodeterminazione non viziata, piena ed effettiva (D'Aloia, 2014)²⁵⁴.

In riferimento ad esempio ai rischi derivanti dall'avvento della genetica di massa edel cosiddetto consumismo genetico, la difficoltà di fronteggiare queste dinamiche non può in nessun caso tradursi in una rinuncia alla tutela e alla protezione del paziente/consumatore.

La situazione di vulnerabilità che può caratterizzare in diversi modi il malato e che può assumere di volta in volta differenti sfumature di significato, non è irrilevante nello spazio in cui si incontrano la libertà del singolo e il potere dello Stato. La vulnerabilità del soggetto non annulla il suo diritto all'autodeterminazione, in alcuni casi potrebbe limitarne la capacità, sicuramente richiede allo Stato «azioni che siano in grado di rideterminare, in maniera flessibile ma attenta e rigorosa, lo spazio della decisione, adattandolo alle specificità della situazione di debolezza individuale²⁵⁵».

In questo senso, un'etica della responsabilità è quella che cerca di collocare il singolo individuo, la persona che ha bisogno di cure, all'interno di una rete di relazioni composta da Stato, Istituzioni, professionisti della medicina e famiglia e all'interno della quale egli è preso in carico. In questo spazio di mediazione la sua scelta potrà assumere un significato di condivisione che ne aumenta la condizione di autodeterminazione anziché annullarla o diminuirla.

²⁵³ *ibid.*

²⁵⁴ *ibid.*

²⁵⁵ *ibid.*

2.6 Il paradigma dell'etica della cura

Al concetto di cura possono essere attribuiti due significati fondamentali. All'interno di un contesto medico, *curare* vuol dire *guarire*, combattere lo stato di malattia e restituire la salute al malato mediante un atto terapeutico (*to cure*). In una visione più ampia, un altro significato è quello di prendersi cura di qualcuno (*to care*) nel senso di preoccuparsi, avere attenzione e porsi nei confronti dell'altro in un atteggiamento di servizio e sollecitudine. Sia il significato che le implicazioni della cura sono state ampiamente analizzati a partire dall'antichità e, anche in ambito sanitario, soprattutto nell'etica medica e infermieristica il concetto è stato utilizzato all'interno di numerose teorie. In questo paragrafo si prenderà in considerazione una particolare modalità di interpretazione dell'etica della cura che si è sviluppata, all'interno del pensiero filosofico nel tardo Novecento, a partire dal pensiero femminile che ha le sue radici nel lavoro di autrici quali Carol Gilligan, Nel Noddings, Sarah Ruddick, Virginia Helds o Eva Feder Kittay.

A partire dalle teorizzazioni di queste autrici, l'etica della cura diviene, all'interno della filosofia morale, un paradigma teorico in cui l'attitudine alla cura assume l'importanza che generalmente viene accordata a nozioni quali ad esempio "vita buona" o "virtù".

Il motivo principale del valore che si attribuisce alla cura, è collegato direttamente ad una visione antropologica che individua nella relazionalità una caratteristica costitutiva dell'io. Il contributo del pensiero femminile allo sviluppo di tale modello di etica è individuabile proprio nell'enfasi posta dalle autrici, sebbene di volta in volta con significati differenti, sulla funzione della relazione.

L'io non è soltanto un individuo che entra in relazione, ma è egli stesso relazione: la sua identità antropologica ed esistenziale si definisce dalle e nelle relazioni in cui si trova ad esistere. La persona si costituisce nella relazione sociale con gli altri e, nel momento in cui si assume questa prospettiva di comprensione dell'umano, l'ipotesi individualistica diventa inadeguata ad assumere un carattere normativo: evidenzia, infatti, un modo di esistere debole, che impoverisce l'uomo e impedisce la manifestazione delle sue potenzialità. L'interdipendenza è, al contrario, la condizione di possibilità dell'esistenza e della definizione del soggetto.

La maggior parte delle relazioni di cura avvengono in relazioni asimmetriche, tutt'altro che paritetiche; per questa ragione sono profondamente differenti da rapporti di tipo contrattuale, rapporti cioè tra individui in grado di stipulare un contratto, ognuno a partire dalla propria posizione di autonomia decisionale. Quest'ultima tipologia di relazioni, accentuando la libertà come valore di riferimento, potrebbe portare ad un'alienazione delle persone piuttosto che favorirne i rapporti. In particolare nel contesto della cura medica è evidente il fatto che chi cura si trovi in una posizione di forza mentre chi ha bisogno di cure sia in una condizione di debolezza, di vulnerabilità, di bisogno di aiuto. La cura deve rappresentare dunque, in primo luogo, un atteggiamento di attenzione sollecita verso l'altro – il tipo dirisposta che viene indicato dall'etica della responsabilità – cioè nei confronti di chi è vulnerabile, costruito su una logica del tutto contrapposta a quella utilitarista.

Modelli utilitaristi sono, ad esempio, quello proposto da Engelhardt (Engelhardt 1986, 1996)²⁵⁶: per il bioeticista americano, infatti, il rapporto medico-paziente si configura come un contratto tra due persone che rischiano di essere tra loro stranieri morali, con visioni diverse della medicina derivanti dall'idea di beneficenza che caratterizza la loro comunità morale. Per questo, a livello pubblico, l'unico principio che va garantito è quello del permesso: il medico non ha nessun obbligo nei confronti del paziente – se non il rispetto del suo consenso libero e informato – con il quale si trova a negoziare un vero e proprio accordo. L'unica preoccupazione etica è la tutela del diritto del paziente di essere lasciato solo nelle proprie scelte e di decidere cosa fare di sé e del proprio corpo, per il resto tutto è permesso. Come nota W.T. Reich, in questo modo Engelhardt finisce per delineare «un'immagine spoglia, asettica e vuota dellamedicina come professione che non conosce alcun valore sostanziale²⁵⁷.

Prendersi cura, infatti, non può in nessun caso essere assimilato ad un qualcosa di astratto o ad un modo impersonale di agire, ma deve necessariamente essere descritto come una prassi che scaturisce da un'attitudine interiore che coinvolge il sentimento e la compassione. Da qui, l'obbligo etico di cura non può essere imposto da regole esterne, come se fosse un principio da applicare, ma assomiglia più a una virtù che si acquisisce

²⁵⁶ Engelhardt Jr. H.T. (1986, 1996), *The Foundations of Bioethics*, Oxford University Press, New York; trad. it. di S. Rini, *Manuale di bioetica*, Il Saggiatore, Milano 1991, 19992.

²⁵⁷ Reich W.T. (1996), *Alle origini dell'etica medica: mito del contratto o mito di cura?*, in P. Cattorini, R. Mordacci, M. Reichlin (eds.), *Introduzione allo studio della bioetica*, Europa Scienze Umane Editrice, Milano, pp. 231-254.

come un *habitus*. Si potrebbe definire filosoficamente la cura come attitudine interiore e impegno attivo di preoccupazione responsabile nei confronti di chi è vulnerabile. L'approccio di cura consente, inoltre, il passaggio da una relazionalità astratta e imparziale ad una personale ed esperienziale e, in questo senso, giustifica un'attenzione particolare per tutti i soggetti che si trovino in una situazione di svantaggio.

Come è stato messo in luce da alcuni autori²⁵⁸, l'etica della cura può essere applicata alla medicina clinica e può dare un importante contributo alla bioetica. In bioetica, ci sembra che l'approccio di cura così inteso assuma il significato di una piena realizzazione dell'etica della responsabilità, nella sollecitudine altruistica che porta ad una umanizzazione dell'agire e, più in generale, a un atteggiamento esistenziale di relazionalità. Nell'ambito medico, una concezione dei rapporti fondata sull'etica della cura si configurerebbe come opposta al paternalismo e al contrattualismo nel recupero del vero significato dell'alleanza terapeutica tra paziente e medico.

La medicina è una pratica dotata di una normatività interna; in base alla definizione di MacIntyre²⁵⁹, una pratica è un tipo di attività umana caratterizzata da precisi valori di riferimento e dalla realizzazione di fini specifici che la contraddistinguono. In linea con questa definizione, come ha affermato Roberto Mordacci: «*La cura medica è un'attività complessa e coerente, che implica cooperazione tra varie persone che perseguono un bene comune generale attraverso diversi incarichi individuali; questo bene comune generale può essere considerato interno alla pratica medica nel senso che non può essere raggiunto in altro modo, così che ogni modo di ottenere quel bene [...] costituisce un esempio di medicina; ci sono standard di eccellenza, e al di sotto di essi a nessuno è pubblicamente permesso praticare la medicina; e i maestri della pratica sono coloro che ne estendono i limiti nel realizzarne i beni interni*²⁶⁰».

Intendere la medicina come pratica, vuol dire anche rifiutare una sua caratterizzazione in termini meramente tecnico-scientifici e avvicinarla piuttosto all'idea aristotelica di *praxis*²⁶¹.

²⁵⁸ Tusino S., "Medicina, malattia, cura: alle radici della bioetica clinica", in Viafora C., Gaiani A. (a cura di), *A lezione di bioetica*, FrancoAngeli, Milano 2012, pp. 151-167.

²⁵⁹ MacIntyre 2007, *ivi*, p. 232

²⁶⁰ Mordacci R. (2001), *Medicine as a Practice and the Ethics of Illness*, in A-T. Tymieniecka – E. Agazzi (eds.), "Analecta Husserliana", 72, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, pp. 117-131.

²⁶¹ La *praxis* aristotelica contraddistingue in particolare l'azione morale, vale a dire un'azione che ha origine e conclusione nell'uomo stesso, perché contribuisce a formarne il carattere.

In particolare, parlare della clinica come *praxis* significa non caratterizzarla in termini esclusivamente tecnico-scientifici ma sottolinearne l'aspetto di pratica relazionale: la medicina clinica si basa sempre su una relazione tra individui e deve sempre confrontarsi con la complessità delle dimensioni in cui la vita personale si esplica. Diversi autori hanno sottolineato come la medicina posseda una intrinseca dimensione morale proprio perché consiste in una relazione terapeutica tra due persone e perché il suo oggetto di studio e pratica è in realtà un soggetto: «*La medicina è certamente un'attività tecnocratica basata su scienze [...] ma non è riducibile a esse, in quanto è di più. Essa, diversamente dalle sue scienze di base [...] che hanno per oggetto un oggetto, è un'attività tecnocratica che ha per oggetto un soggetto, l'uomo, e che si esercita non in un mondo neutro, ma in un mondo di valori*²⁶²».

Dunque la medicina si basa sempre su un'irripetibile relazione tra due o più persone, di cui per di più una particolarmente vulnerabile; in questo contesto essa si trova a doversi fare carico di decisioni che possono avere conseguenze profonde sul paziente e che chiamano in causa valori e possibili interpretazioni del bene dello stesso.

Edmund Pellegrino e David Thomasma, due bioeticisti statunitensi, hanno analizzato gli elementi costitutivi della relazione terapeutica come base sia della filosofia della medicina²⁶³ sia dell'etica medica²⁶⁴. Anche essi hanno descritto la medicina come impresa morale, governata dal bisogno di aiuto del paziente, concludendo che il fine della medicina clinica consiste in «un'azione di cura giusta e buona per uno specifico paziente²⁶⁵». Tale azione appare giusta a livello biomedico in quanto rappresenta ciò che di meglio la scienza può offrire al paziente nella sua singolarità: il bene da realizzare, infatti, assume sempre sfumature e significati diversi a seconda delle circostanze specifiche.

La relazione clinica chiama necessariamente in causa i concetti di fiducia e responsabilità. Il malato, oltre a non possedere le competenze e le conoscenze scientifiche del medico, si trova in una condizione emotiva particolare per via della sua malattia e spesso deve effettuare scelte che possono incidere profondamente sulla sua vita. Proprio il fatto che i medici si trovino a confrontarsi con forme, a volte radicali,

²⁶² Cosmacini G., Rugarli C., Introduzione alla medicina, Laterza, 2007, p. 210.

²⁶³ Pellegrino E.D., Thomasma D.C. (1981), A Philosophical Basis of Medical Practice. Toward a Philosophy and Ethic of the Healing Profession, Oxford University Press, New York.

²⁶⁴ Pellegrino E.D., Thomasma D.C. (1993), The Virtues in Medical Practice, Oxford University Press, New York.

²⁶⁵ Pellegrino – Thomasma 1981, p. 219.

dell'intrinseca vulnerabilità umana, fa della clinica una pratica di grande rilievo morale. La qualità asimmetrica della relazione e la condizione di vulnerabilità del paziente rendono indispensabile l'instaurarsi tra medico e paziente di un rapporto di natura fiduciaria. La fiducia è un elemento necessario da parte del malato che, se vuole essere curato, non può fare a meno di affidarsi: egli confida che il curante abbia la capacità e la volontà di aiutarlo, che rispetti le sue richieste e in caso di difficoltà sia pronto a difendere i suoi interessi.

Come afferma Paul Ricoeur²⁶⁶, il patto di fiducia che così si crea costituisce il vero e proprio "nocciolo etico" della relazione clinica²⁶⁷.

Bisogna inoltre considerare che la malattia, dal momento che limita la stessa libertà di agire, riduce la capacità di fare scelte razionali pienamente consapevoli. In alcuni casi il malato può addirittura non essere in grado di esprimersi sui trattamenti di cui è oggetto e si trova sempre in una situazione di inferiorità rispetto al medico che conosce meglio di lui le alternative tra cui scegliere. In tutti questi casi, l'attenzione sollecita e la disposizione di cura verso lo specifico paziente sono le qualità fondanti di una pratica medica pienamente orientata al bene delle persone assistite.

La medicina è sempre una forma del prendersi cura [*caring*] che aspira a curare [*curing*]: come è stato notato, la guarigione è il suo ideale normativo fondamentale ma non un risultato necessario²⁶⁸. Si tratta, inoltre, di una forma del prendersi cura estremamente specifica, legata a un sapere specialistico e a un riconoscimento sociale che ne definiscono le modalità. Essa opera in base a standard accettati dalla collettività ed è sempre un'attività praticata da un professionista riconosciuto dalla società in cui esercita. Secondo Mordacci «siamo autorizzati a chiamare medicina ogni forma concreta di relazione di cura volta a guarire che utilizza i mezzi e i modi ritenuti più adeguati in uno specifico contesto culturale»²⁶⁹.

In sintesi, come è stato già sottolineato, una immagine dell'etica medica che enfatizzi l'aspetto relazionale di cura, si pone radicalmente in contrasto ad altri modelli teorici. È del tutto contrapposta, in particolare, a visioni di stampo liberale, che propongono modelli contrattualistici del rapporto medico paziente.

²⁶⁶ Ricoeur P. (1996), *Les trois niveaux du jugement médical*, in "Esprit" 12, ora in *Le juste* 2, Éd. Esprit, Paris 2001; trad. it. di I. Bertolotti, *Il giudizio medico*, Morcelliana, Brescia 2006.

²⁶⁷ Ricoeur P., 1996, *ivi*.

²⁶⁸ Mordacci, 2001, *ibidem*, p. 127.

²⁶⁹ *ibid.*

Questa differenza rispecchia, di fatto, la antitesi più generale tra l'etica della cura e il liberalismo morale; tra un'attenzione alle relazioni umane nella loro complessità e concretezza e un modello di interazione centrato sul libero scambio tra eguali; tra una visione dell'uomo come essere vulnerabile e interdipendente e un'enfasi sull'individuo come soggetto libero e autonomo.

Alla luce di queste considerazioni, diventa evidente che basare la liceità delle pratiche mediche esclusivamente sul consenso individuale del paziente, non sembra essere una strategia in grado di assicurare la sua tutela. Per quanto dettagliato un documento di consenso possa essere, infatti, esso sarà sempre insufficiente, da solo, a garantire la *beneficienza* dell'azione medica; stabilire come unico criterio normativo quello dell'accettazione finisce per negare alla tradizione medica, sia da un punto di vista deontologico che scientifico, lo specifico valore che è sempre stato riconosciuto alle azioni particolari.

Come ha affermato Mordacci: *“il fatto che un team medico non riesca a restituire la salute al paziente non toglie alle sue azioni la loro qualità di azioni mediche²⁷⁰”*. In molti casi, infatti, la medicina non può garantire la guarigione ma non per questo viene meno alla sua natura se continua a farsi carico del paziente e ad averne cura.

L'atto clinico deve fare in modo che si integrino, nel miglior modo possibile, la percezione del paziente circa la propria condizione e le soluzioni che la scienza medica può offrirgli, queste ultime dettate da un ben preciso sapere e non da azioni qualunque. Se viene a mancare tale dialogo la relazione inizia a frantumarsi, lasciando il paziente in spazi di alienazione, al di fuori di una rete di cura. All'opposto, la relazione di cura non dovrebbe esaurirsi neanche nel caso in cui non vi siano più opzioni terapeutiche percorribili.

Se si concepisce l'individuo come essere relazionale, vulnerabile e dipendente allora la pratica clinica deve assumersi questa specifica responsabilità che non rappresenta una forma di paternalismo medico ma punta al coinvolgimento del malato nelle decisioni che lo riguardano e nella definizione dei bisogni. Potrebbe voler dire prendersi cura dei malati includendoli nelle difficili decisioni che li riguardano, rispettando la loro volontà ma tenendo presente che il processo di scelta è un processo relazionale che si caratterizza per la co-produzione della scelta stessa.

²⁷⁰ Mordacci 2001, *ibidem*, p. 122.

“Il professionista sanitario è più di una fonte di informazioni; spesso è anche un educatore e una guida socratica che mette in questione stili di vita dati per scontati, che motiva i pazienti a cambiare i loro comportamenti e che fornisce supporto e suggerimenti pratici. Sia i dottori sia i pazienti si trovano a dover assumere ruoli nuovi e a stabilire nuove relazioni²⁷¹”

Come è stato già sottolineato, un rispetto “passivo” e procedurale dell'autonomia del paziente potrebbe non rappresentare affatto una forma di tutela bensì una forma di abbandono. Altri studi potranno sviluppare maggiormente questa definizione di autonomia relazionale e dei significati che essa assume all'interno di un contesto fiduciario di cura.

Il riconoscimento dell'uomo come essere vulnerabile conduce al superamento del concetto di autonomia come libertà negativa e all'applicazione di un paradigma della cura in un ampio spettro di situazioni. Se dunque si individua come fine primario della medicina, sia nel contesto strettamente clinico che in quello di ricerca, il “prendersi cura” del paziente/soggetto, diventa possibile anche provare a definire un modello normativo generale di tutela del paziente nell'era della biomedicina.

I punti di forza di un modello così concepito, rispetto al principlismo, risiedono indubbiamente nel valore che esso attribuisce alla relazionalità, non solo come interazione duale, ma come rete di relazioni in cui ciascuno è inserito e nella diversa visione di autonomia che è in grado di proporre, grazie al superamento del paradigma antropologico liberale.

La pratica di cura diventa così un impegno che risponde alla fragilità antropologica umana che, in quanto tale, è da considerarsi costitutiva, normale. Il fatto che alla base della cura non vi sia una concezione dell'uomo come essere indipendente può portare la medicina ad attivare importanti risorse; più in generale la responsabilità medica, politica e sociale del prendersi cura di persone in condizione di vulnerabilità vuol dire anche mettere in atto azioni di supporto e tutela ad ampio raggio.

Ma, naturalmente, la sollecitudine che complessivamente orienta la pratica della cura verso il bene dell'altro non può che basarsi su una definizione del bene che è prima di tutto legata al sapere medico, il *cared for* deve essere ancorato a questo sapere. Negli

²⁷¹ Visse M.A. et al. (2010), Dialogue for Air, Air for Dialogue: Towards Shared Responsibilities in COPD Practice, in “Health Care Analysis”, 18, pp. 358-373.

spazi dove si gestiscono la salute e la malattia, le decisioni chiamano in causa inevitabilmente più attori, le pressioni possono essere pesanti e la dimensione sociale e quella organizzativo-istituzionale hanno un'influenza decisiva. In questo senso appare evidente come la decisione sulla scelta migliore da compiere non possa essere demandata al singolo in un contesto di isolamento, ma debba essere intesa come un processo relazionale inserito in un contesto emotivo, sociale e politico-istituzionale in cui il singolo individuo è parte di una struttura sociale di riferimento.

3. DIRITTO ALLA SALUTE E ACCESSO A TERAPIE NON PROVATE

3.1 Cenni su diritto alla salute e libertà di cura

Sommario: 3.1 Cenni su diritto alla salute e libertà di cura; 3.1.1 Il diritto di accedere a terapie non provate: i movimenti del Right To Try (RTT); 3.1.2 Il diritto di "auto-medicazione"; 3.2 Il caso Stamina e il paternalismo dello Stato; 3.3 Il discorso pubblico sulle terapie cellulari Hope vs Hype.

Il diritto alla salute è riconosciuto oggi come diritto fondamentale dell'uomo sia a livello internazionale che nel sistema giuridico italiano²⁷². La definizione del concetto di salute si è evoluta nel tempo²⁷³ e, anche all'interno del nostro ordinamento, il suo significato è mutato. Per un'analisi di tale significato si deve fare riferimento complessivamente ai principali documenti a carattere internazionale, in particolare:

- i. documenti giuridici internazionali tra cui ad es. l'art. 25, 1° comma, della Dichiarazione universale dei diritti dell'Uomo approvata dall'Assemblea generale delle Nazioni Unite il 10 dicembre 1948, ma anche disposizioni contenute nel Patto internazionale sui diritti economici, sociali e culturali, adottato nel 1966 ed entrato in vigore il 3 gennaio 1976 (alcuni dei quali danno

²⁷²«La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana» art. 32, comma 1, Costituzione della Repubblica Italiana, https://www.senato.it/1025?sezione=121&articolo_numero_articolo=32, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²⁷³ Cfr. Durante, *Dimensioni della salute: dalla definizione dell'OMS al diritto attuale*, in Nuova giur. civ. comm. 2001; II, 132 ss.

vita ad organizzazioni internazionali di settore come l'Organizzazione Mondiale della Sanità²⁷⁴);

ii. trattati internazionali di ambito regionale: in ambito europeo riveste un ruolo particolare la Convenzione di Oviedo del 1997²⁷⁵ sui «diritti dell'uomo e la biomedicina»;

iii. vari documenti giuridici dell'Unione europea, fra cui la Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea²⁷⁶; la garanzia di un livello elevato di protezione della salute è già oggi prevista nei trattati comunitari, ad es. il «Trattato sul funzionamento dell'Unione Europea» che dedica varie norme alla tutela della salute ed in particolare l'art. 168 (ex art. 152 Trattato CE) che da solo costituisce un Titolo del Trattato, il Titolo XIV: «Sanità pubblica»;

iv. la Costituzione italiana e varie leggi ordinarie dello Stato;

v. varie fonti di autodisciplina da parte delle categorie interessate, in particolare i codici deontologici (dei medici, ma anche dei giornalisti) redatti dagli ordini professionali; queste forme di *soft law* interagiscono anche con istituzioni della società civile che utilizzano forme e terminologie giuridiche, pur non essendo autorità pubbliche costituite (è il caso del c.d. «Tribunale dei diritti del malato»)²⁷⁷.

Nel preambolo della Costituzione della Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) del 1946 è fornita la seguente definizione di salute: «La salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non semplicemente l'assenza di malattia o infermità» e di diritto alla salute: «Il godimento del più alto livello di salute

²⁷⁴ Si tratta di una organizzazione internazionale a base universale, che ha il suo fondamento giuridico nell'art. 57 dello Statuto delle Nazioni Unite. Il suo atto istitutivo venne ratificato dall'Italia con decreto legislativo 4 marzo 1947, n. 1068.

²⁷⁵ Consiglio d'Europa. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Explanatory Report, 4 April 1997, <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²⁷⁶ Approvata a Nizza il 7 dicembre 2000, resa vincolante nella versione del 2007 dal Trattato di Lisbona, in vigore dal 1 dicembre 2009. L'art. 35 della Carta dei diritti prevede: «Ogni individuo ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana». Ma si v. anche l'art. 3 («1. Ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica. 2. Nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati: - il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge; - il divieto di pratiche eugenetiche, in particolare di quelle aventi come scopo la selezione delle persone; - il divieto di fare del corpo umano e delle sue parti in quanto tali una fonte di lucro; - il divieto di clonazione riproduttiva degli esseri umani»).

²⁷⁷ M. Olivetti, *Appunti per una mappa concettuale del diritto alla salute nel sistema costituzionale italiano*, in *Metodologia Didattica e Innovazione Clinica*, Nuova Serie, n. 3, 2004, pp. 60-67.

raggiungibile è uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano senza distinzione di razza, credo politico, condizione economica o sociale²⁷⁸».

Il sistema giuridico italiano riconosce il diritto alla salute a partire dall'art. 32 della Costituzione che spesso viene citato in combinato disposto con gli art. 2 e 13²⁷⁹ laddove è in gioco la libertà di autodeterminazione. L'ordinamento italiano ha recepito formalmente la definizione di salute dell'OMS attraverso il d.lgs. C.p.S. del 4 marzo 1947, n. 1068, di Approvazione del Protocollo concernente la Costituzione dell'Organizzazione mondiale della sanità²⁸⁰.

La definizione di salute dell'OMS è stata oggetto di un ampio dibattito sia in ambito medico che etico - filosofico perché considerata troppo estesa e, in qualche modo, utopistica.

La critica principale riguarda il rischio che una descrizione così ampia possa portare a includere nella sfera dei problemi di salute ogni problema sociale con la conseguente difficoltà nel delimitare i compiti della medicina²⁸¹. Rispetto al valore utopistico si potrebbe obiettare che qualsiasi concetto di salute sia utopistico²⁸² essendo estremamente complesso trovare una definizione esaustiva: assenza di malattia, integrità psicofisica, sono, infatti, tutte immagini che riflettono un'idea di perfezione che non appartiene alla natura umana²⁸³.

Alcuni autori ritengono che la definizione dell'OMS attribuisca alla salute un connotato di soggettività; si farebbe così strada un'idea di salute umana che se da un lato non può rinunciare alle determinanti biofisiche che caratterizzano lo stato di salute normativo, dall'altro sembra interpretarle alla luce del particolare vissuto che ogni persona ha di sé²⁸⁴. Questo carattere soggettivo pone numerosi problemi in ambito giuridico, in particolare la definizione e la delimitazione dei diritti che ruotano intorno alla salute e che rischiano di essere travolti dalla valutazione soggettiva che ognuno fa

²⁷⁸ Costituzione della WHO: principi, <http://www.who.int/about/mission/en/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018) traduzione dell'autore.

²⁷⁹ «La libertà personale è inviolabile». Art 13, comma 1, Costituzione della Repubblica Italiana, https://www.senato.it/1025?articolo_numero_articolo=13&sezione=120; «La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo, sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale», Art 2, comma 1 https://www.senato.it/1025?sezione=118&articolo_numero_articolo=2, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

²⁸⁰ «Trattato di Biodiritto. Il governo del corpo», a cura di Stefano Canestrari, 2011, Tomo I, pag 584.

²⁸¹ Callahan, «*The Who Definition of Health, in Hasting Centers Studies*», I, 3, 1973, 77 ss; Durante, *Dimensioni della salute, op. cit.*, 133 ss.

²⁸² Cfr. Smith, *In search of "non-disease*, in *BMJ*, 2002, 324, 883-885.

²⁸³ Cfr. Durante, *Dimensioni della salute: dalla definizione dell'OMS al diritto attuale, op.cit.*, 137 ss.

²⁸⁴ Zatti, *Il diritto a scegliere la propria salute*, in *Maschere del diritto volti della vita*, 2009, ed. Giuffrè.

del proprio stato²⁸⁵. La preoccupazione rispetto all'utilizzo di definizioni soggettive riguarda proprio la prevalenza della componente individuale che potrebbe imporsi su ogni valore concorrente, mentre è necessario, nella specifica situazione, che sia posto in essere un corretto bilanciamento tra la tutela della salute e ogni altro principio coinvolto.

In questo senso si può considerare che l'organizzazione del sistema sanitario italiano, seppure basato sui principi di *globalità* delle prestazioni, universalità dei destinatari, *uguaglianza* di trattamento, non fornisce, e a maggior ragione se gratuitamente, ogni tipo di prestazione che ciascuna persona potrebbe voler richiedere e ciò a causa dell'esigenza di contemperare la più estesa protezione possibile della salute con le necessità di una corretta ed equilibrata organizzazione del sistema sanitario. Ad esempio la chirurgia puramente estetica, seppure risultasse un intervento utile ad aumentare il livello di salute globale della persona, è escluso dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) che elencano le prestazioni erogabili dal SSN²⁸⁶.

Oggi la prospettiva complessiva in cui collocare il problema della salute e quello della tutela della stessa si articola in due fondamentali dimensioni: la salute come libertà e la salute come diritto sociale²⁸⁷.

Come è stato evidenziato da alcuni, nei diritti di libertà l'individuo chiede allo Stato di astenersi per poter scegliere liberamente mentre nei diritti sociali il cittadino chiede allo Stato di intervenire e di garantire una prestazione, ovvero di fornire un servizio, che può essere l'assistenza sanitaria, l'istruzione, la messa a disposizione di una abitazione, ecc.²⁸⁸ In questo senso «[...] lo Stato liberaldemocratico contemporaneo, soprattutto in Europa, si basa sulla contestuale garanzia dei due tipi di diritti, che in molti casi si intrecciano fra di loro, al punto che diventa problematico distinguerne i profili».

Ed è quanto accade, fra l'altro, nel diritto alla salute²⁸⁹ che «rappresenta più che mai una posizione giuridica soggettiva complessa di sintesi» che si articola in diverse dimensioni, tra le quali il diritto all'integrità psicofisica, il diritto ad esprimere il consenso alle cure e ad essere informato, il diritto a scegliere fra diverse cure possibili.

²⁸⁵ Nicolussi, *Lo sviluppo della persona umana come valore costituzionale e il cosiddetto biodiritto*, in Eur. Dir. Priv. 2009, fasc 1,1 ss.

²⁸⁶ Trattato di biodiritto, il governo del corpo, a cura di Stefano Canestrari, Giuffrè 2011, T.1, pag. 593.

²⁸⁷ M. Olivetti, *op.cit.*

²⁸⁸ Cfr. ad es. B. Pezzini, *La decisione sui diritti sociali. Indagine sulla struttura costituzionale dei diritti sociali*, Giuffrè, Milano, 2001; D. Bifulco, *L'inviolabilità dei diritti sociali*, Jovene, Napoli, 2003; A. Giorgis, *La costituzionalizzazione dei diritti all'eguaglianza sostanziale*, Iovene, Napoli, 1999.

²⁸⁹ M. Olivetti, *op.cit.*

Il diritto alla scelta fra alternative possibili di cura è conseguenza del principio di autodeterminazione, ma incontra anzitutto il limite derivante dalle regole tecniche della professione medica e, in questo senso, non fa sorgere un corrispondente obbligo del medico di fornire qualsiasi cura sia scelta dai pazienti. In altri termini il diritto a scegliere fra le cure possibili non coincide con la cosiddetta «libertà di cura»²⁹⁰.

Il concetto di «libertà di cura» si interseca e si connette anche con «gratuità della cura» anche se si tratta di due questioni ben distinte.

Come è stato sottolineato (Santosuosso, 1999): «[...] l'espressione libertà di cura è l'accostamento di due orizzonti che sono radicalmente diversi e disomogenei: *libertà* attiene al gergo della politica, delle scelte pubbliche, delle scelte individuali in ambito pubblico, è il campo delle democrazie moderne, *cura* invece attiene all'ordine etico dei rapporti interpersonali, assistenziali, di vicinanza. Nel mettere insieme queste due idee, libertà e cura, si produce dunque una miscela interessante ma spuria. La libertà di scegliere cosa fare di sé è un'applicazione dell'idea di libertà politica all'ambito della salute e del corpo. I conflitti che sorgono sono notevoli»²⁹¹.

Lo stesso autore sostiene che, nelle moderne società, la medicina non può più rispondere ai pazienti in termini di pura razionalità scientifica ma deve trovare nuove modalità per porre a confronto i dati oggettivi che sono disponibili con il mondo dei bisogni dei pazienti²⁹². In un'altra intervista (Santosuosso, 2013) egli ha rimarcato che «Il diritto alla salute ha una componente soggettiva, che va rispettata. Ma un conto è considerare la componente soggettiva come un aspetto del danno che una persona può ricevere per effetto di una lesione, un altro è ritenere che la componente soggettiva possa essere elemento fondante del diritto a ricevere un qualsivoglia trattamento»²⁹³.

È rilevante evidenziare che in Italia esiste una “Federazione per il diritto alla libertà di cura onlus” che difende il diritto alla libertà di cura e di scelta terapeutica e promuove, come si legge sul sito web: «l'ottenimento della piena attuazione del diritto alla libertà di cura, che non può limitarsi a una sua sterile collocazione tra i diritti universali, bensì deve esplicitarsi nell'offerta di strumenti giuridici che ne garantiscano l'effettivo rispetto

²⁹⁰ M. Olivetti, *op.cit.*

²⁹¹ A. Santosuosso, *La libertà di cura*, Annali Istituto Superiore di Sanità, vol 35, n.4 (1999), pp547-549.

²⁹² *ivi.*

²⁹³ Intervista a Amadeo Santosuosso: “*Che cosa significa diritto alle cure*” disponibile su: https://www.corriere.it/salute/speciali/2013/staminali/notizie/diritto-cure-magistrato-aspetto-giuridico-stamina_7c24895a-97b9-11e2-8dcc-f04bbb2612db.shtml, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

e il libero esercizio», sulla base di una piena espressione dei diritti di libertà e di autodeterminazione.

Per la Federazione il cittadino italiano è pronto per far valere il diritto alla libertà di cura che è definita tra le altre cose come «la possibilità di curarti in qualunque modo, con tecniche convenzionali o non convenzionali, considerate efficaci o inefficaci, diritto inviolabile da chiunque, poiché la negazione della libertà di cura equivale alla negazione del diritto di ciascuno alla libertà di vivere nel modo che ritiene più opportuno»²⁹⁴.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in un editoriale sul proprio sito web, parla di libertà di cura con riferimento a un'epoca in cui «numerosi prodotti, strumenti e metodi di cura ortodossi o non ortodossi, tradizionali o alternativi, tutti accomunati da scarsa o nulla documentazione di efficacia, stanno inondando e sommergendo il mondo (o il mercato) della medicina, proposti e promossi come innovativi, migliorativi o risolutori di numerose condizioni patologiche, orfane o non orfane che siano».

In particolare l'AIFA cita un lavoro pubblicato nel 1994 da Stephen Barrett e William T. Jarvis in cui si afferma che: «Gli imbonitori utilizzano il concetto della libertà di cura per spostare l'attenzione da sé stessi verso coloro che sono vittime della malattia, nei confronti dei quali si prova istintivamente compassione. [...] bisogna tener presente però che le vittime di una malattia non richiedono i trattamenti di un imbonitore perché vogliono esercitare i loro *diritti*, ma perché ingannate dalla convinzione che per loro c'è una speranza e, inoltre, che le leggi contro i rimedi inutili non sono dirette contro le vittime della malattia ma contro coloro che li promuovono a proprio vantaggio. [...] ma dobbiamo anche essere consapevoli che una libertà compiuta si realizza solo in una società in cui ogni suo componente sia del tutto degno di fiducia e una società di tal genere non esiste. [...] le leggi a tutela del consumatore sono state approvate per proteggere in modo ancora più deciso le persone malate, che sono le più vulnerabili. Queste leggi richiedono semplicemente che i prodotti e i servizi offerti dal mercato della salute siano sicuri ed efficaci [...] anche alcuni politici, purtroppo, sembrano dimentichi di questi principi basilari e sostengono il principio della "libertà di cura" come se in tal modo facessero un favore ai propri elettori.

²⁹⁴ Federazione per il diritto alla libertà di cura onlus, <https://www.dirittolibertadicura.org/gli-obbiettivi/>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Di fatto, la “libertà di cura” rappresenta una licenza di caccia per la ciarlataneria, con la stagione aperta su chi è malato, impaurito, alienato e disperato.

La “libertà di cura” rappresenta allora un ritorno alla legge della giungla in cui il più forte sbrana il più debole»²⁹⁵.

Come è stato osservato nelle pagine precedenti, il consenso del soggetto interessato è oggi considerato un elemento essenziale per assicurare il governo della persona sulle scelte che riguardano il proprio corpo ed è un principio fondamentale nella bioetica. Tale principio realizza la sintesi fra due diritti fondamentali, il diritto alla salute e il diritto all'autodeterminazione di cui viene riconosciuta la natura di autonomo diritto fondamentale²⁹⁶.

L'introduzione del principio del consenso informato ha contribuito a ridisegnare l'intero rapporto tra medico e paziente e la sua affermazione è tesa ad assicurare il pieno rispetto delle scelte consapevoli dell'individuo (paziente o soggetto di una ricerca).

Il consenso, in quanto caratterizza la tutela costituzionale della persona, entra a far parte di quel bagaglio di meccanismi giuridici che, in quanto determinano la collocazione degli individui all'interno dell'organizzazione sociale, possono dirsi costitutivi della cittadinanza²⁹⁷. Come ha sostenuto Marini (Marini 2010): «Il consenso è diventato il fulcro intorno al quale ruotano i diritti della persona, la cui tutela tende a ristrutturarsi sulla scia del modello della libera costruzione della sfera privata intorno al diritto di (auto-) determinare le modalità con le quali deve essere ricostruita la propria identità»²⁹⁸.

L'assoluta centralità del consenso informato, come è stata affermata dal Codice di Norimberga, è penetrata negli ambiti più diversi del sistema giuridico, fino ad approdare all'art. 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea che si apre nel modo seguente: «1. Ogni persona ha diritto alla propria integrità fisica e psichica [...] 2. Nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati il

²⁹⁵ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), editoriale: “libertà di cura”, <http://www.aifa.gov.it/content/libert%C3%A0-di-cura>, (Ultimo aggiornamento 23 maggio 2018).

²⁹⁶ G. Marini, *Il consenso* in Trattato di biodiritto, ambito e fonti del biodiritto, a cura di Stefano Rodotà e Maria Chiara Tallacchini, Giuffrè, 2010, pag. 361.

²⁹⁷ S. Rodotà, *La vita e le regole. Tra diritto e non diritto*, ed. ampliata, Milano, Feltrinelli, 2009; sulla prospettiva dei diritti inviolabili cfr. Baldassarre, voce «Diritti inviolabili», in Enc. giur. Treccani, XI, Roma, Ed. Enc.it., 1989.

²⁹⁸ G. Marini, *op. cit.*

consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità stabilite dalla legge [...]».

È interessante sottolineare come il consenso, collegato al diritto all'autodeterminazione e concepito come strumento per l'espressione delle scelte esistenziali fondamentali e dei progetti di vita individuali, non possa essere automaticamente ricondotto alle medesime categorie formali che esprimono l'autonomia all'interno delle relazioni specifiche della contrattazione privata.

Come afferma Rodotà²⁹⁹: «quando si fa riferimento al diritto fondamentale all'autodeterminazione, il consenso non può essere ridotto alla misura dell'autonomia privata quale ci è stata consegnata dalla tradizione privatistica». Proprio quando ci sono in gioco i valori più profondi della vita umana, l'autodeterminazione difficilmente può essere spiegata con le medesime regole di certezza che accompagnano transazioni di altro tipo, ad esempio economiche. Continua Rodotà: «L'autonomia privata dei codici civili si esercita attraverso una molteplicità di atti separati, puntiformi, che nella loro astrazione possono in via di principio prescindere dalle caratteristiche proprie del soggetto che li pone in essere [...] l'indifferenza dell'autonomia privata rispetto alla materialità delle situazioni [...] e alle proprietà del soggetto [...] ne fanno una categoria giuridica non trasferibile nella dimensione individuata da riferimenti, anch'essi giuridicamente rilevanti, come *vita* e *esistenza* [...] si comprende, allora, perché il biodiritto abbia individuato modalità di accertamento della volontà della persona che si distaccano nettamente dai criteri adottati in altre materie ed altre situazioni»³⁰⁰.

La rivoluzione del consenso libero e informato è diventata un punto fondamentale nella nostra giurisprudenza costituzionale che ha ripetutamente posto l'accento sul fatto che l'autonomia della persona prevale sul potere politico e, anche, su quello medico³⁰¹.

La vita è un continuo scegliere e, nel suo insieme, si manifesta in ogni decisione che concretamente e quotidianamente l'accompagna. In alcune particolari situazioni, soprattutto in situazioni di difficoltà o scoramento è possibile preferire l'affidarsi interamente all'altro, alla regola esterna?

Sicuramente «La regola giuridica non può risolvere il problema di che cosa significhi essere pienamente liberi nel momento delle scelte. Ma certamente può, anzi deve,

²⁹⁹ S. Rodotà, *il diritto di avere diritti*, 2016, Editori Laterza, pag 269.

³⁰⁰ *Ibid.* pag. 271.

³⁰¹ *Ibid.* pag. 269.

costruire l'insieme delle condizioni perché il processo di decisione si svolga in modo tale da assicurare alla persona consapevolezza di ogni sua scelta, controllo di ogni fase del processo di decisione, chiarezza nell'approdo finale»³⁰².

La libertà del consenso fondato sull'informazione, alla quale si riferiscono le norme contenute nei più diversi documenti, esige un'attenzione sociale perché venga creato un ambiente tale da metter ciascuno nella possibilità di disporre delle informazioni necessarie per un adeguato governo del sé, tutte le volte che le scelte ricadono nell'area più o meno direttamente interessata dall'innovazione scientifica e tecnologica.

Rose (Rose, 2008) ha parlato, a tale proposito, di «cittadino scientifico» o «cittadino biologico»³⁰³, sottolineando la necessità di creare le condizioni di una comprensione pubblica della scienza ma non solo, sottolineando anche la dimensione sociale all'interno della quale si colloca l'autodeterminazione. Esiste un rapporto di interdipendenza tra responsabilità pubbliche e libertà private e, come ha rimarcato Rodotà, il vero problema non è rappresentato dall'estrema individualizzazione, ma dall'abbandono delle persone³⁰⁴. Al contrario, l'autodeterminazione dovrebbe trovare il suo fondamento in una convinzione nutrita di consapevolezza, in un contesto nel quale il legame sociale non è spento, cioè all'interno di una relazione solidale.

A tal proposito, si fa cenno qui a un'affermazione riportata nel documento conclusivo dell'«indagine conoscitiva su origine e sviluppo del cosiddetto caso Stamina» realizzata dalla 12a commissione permanente del Senato (commissione igiene e sanità) e di cui si parlerà più nel dettaglio in seguito: «è opportuno ricordare che dall'art. 32 della Costituzione discende del resto non soltanto l'obbligo di fornire ai pazienti - affetti da patologie contrassegnate da inarrestabile evoluzione, prognosi infausta e assenza di trattamenti specifici - interventi terapeutici efficaci per alleviare le loro sofferenze, ma anche il dovere di proteggerli, come qualunque altro cittadino, da pseudo trattamenti non controllati e quindi potenzialmente dannosi; in altre parole la tutela della salute e il diritto di conoscere la natura del trattamento (consenso informato) implicano che le autorità sanitarie intervengano per risparmiare a questi pazienti di divenire ulteriormente vittime di sempre nuovi proponenti di *sieri del miracolo*»³⁰⁵.

³⁰² *Ibid.* pag. 276.

³⁰³ N. Rose, *La politica della vita*, Einaudi, 2008, cit., pp. 223-228.

³⁰⁴ S. Rodotà, 2016, *op.cit.*, pag. 279.

³⁰⁵ *Origine e sviluppo del cosiddetto caso Stamina*, Documento conclusivo, Atti dell'indagine conoscitiva svolta dalla 12a commissione permanente del Senato (igiene e sanità), pag.143, disponibile su

3.1.1 Il diritto di accedere a terapie non provate: i movimenti del Right To Try (RTT)

Negli ultimi anni, un gran numero di Stati degli U.S., a seguito di una grande pressione pubblica, ha approvato leggi che danno la possibilità ai malati, in assenza di altre possibili opzioni terapeutiche, di accedere a farmaci sperimentali che abbiano passato la fase 1 di sperimentazione³⁰⁶. Tali leggi prevedono che il paziente possa contattare direttamente l'azienda produttrice, eludendo l'autorità competente in materia, cioè la Food And Drug Administration (FDA).

Le leggi sul “diritto di provare” (Right to Try - RTT) hanno avuto origine negli USA nel 2014 al Goldwater Institute, un think-tank libertario³⁰⁷. La prima legge RTT è stata approvata in Colorado nel 2014 e attualmente ci sono leggi RTT in vigore in 40 stati³⁰⁸. Nei testi di legge è previsto che un “patient’s healthcare providers (HCP)” possa suggerire al paziente un prodotto medicinale utile nel suo caso specifico e che, contestualmente, gli fornisca una descrizione sia positiva che negativa dei risultati che è possibile aspettarsi dal trattamento sperimentale. Tuttavia, le leggi RTT assolvono gli HCP e i produttori (la casa farmaceutica o il produttore che sviluppa il prodotto) dalla responsabilità legale di qualsiasi danno il prodotto medico sperimentale possa causare ai pazienti.

Le leggi RTT si basano sul presupposto della capacità dei pazienti di valutare i rischi e i benefici e di prendere decisioni mediche informate e in linea con i propri valori di riferimento sulla base delle informazioni fornite dai loro operatori sanitari³⁰⁹.

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA), quale autorità di regolazione, gestisce i programmi di accesso ai farmaci sperimentali; i programmi della

https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg17/file/repository/relazioni/libreria/novita/XVII/IC-41_stamina.pdf, (Ultimo accesso 25 maggio 2018).

³⁰⁶ Ha inizio con lo studio di fase 1 la sperimentazione del principio attivo sull'uomo che ha lo scopo di fornire una prima valutazione della sicurezza e tollerabilità del medicinale, cfr. AIFA,

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-nasce-un-farmaco>, (Ultimo aggiornamento 23 maggio 2018).

³⁰⁷ E. Bernick, 2016, Book reviews: the right to try by Darcy Olsen. Engage 17 (1), 82–89.

³⁰⁸ Cfr. Right to Try In Your State, <http://righttotry.org/in-your-state/>, (Ultimo accesso 25 maggio 2018).

³⁰⁹ D. Carrieri, F.A. Peccatori, G. Boniolo, *The ethical plausibility of the 'Right To Try' laws*, Critical Reviews in Oncology / Hematology 122 (2018) 64–71.

FDA consentono ai pazienti, in casi particolarmente gravi, di usare farmaci sperimentali dopo che i test di sicurezza di fase 1 siano stati completati. In determinate circostanze, la FDA può rendere disponibili i farmaci anche prima che i test della fase 1 siano completati ma devono esistere dati scientifici sufficienti per ritenere che un farmaco sia sicuro e abbastanza promettente da essere utilizzato³¹⁰. I sostenitori del RTT sostengono che le decisioni e i processi di regolamentazione della FDA non siano adeguati e/o le autorizzazioni troppo difficili da ottenere e che impediscano di fatto a molti malati terminali di accedere a farmaci potenzialmente benefici.

Come fa notare Rebecca Dresser, i sostenitori del “diritto di provare” vogliono affermare l’idea che solo i pazienti e i loro medici, e non i funzionari della FDA o gli Institutional Review Board (IRB), o comitati etici indipendenti, dovrebbero avere l’ultima parola sul fatto che sia «ragionevole» provare un farmaco sperimentale e che la negazione dell’accesso ai pazienti eleggibili va chiaramente contro gli interessi personali dei pazienti in nome della promozione di un bene superiore³¹¹.

Questi movimenti sono stati fortemente osteggiati da molti esponenti della comunità scientifica e da bioeticisti internazionali che hanno visto in essi un tentativo pericoloso di smantellare l’attuale sistema di regolamentazione dei processi di sperimentazione. Di fatto tali leggi non difendono un diritto a provare terapie sperimentali, diritto esistente anche nel sistema regolamentato (tramite, ad esempio, processi di uso compassionevole o *expanded-access*), ma piuttosto un diritto a chiedere autonomamente l’accesso ai trattamenti.

La comunità scientifica è generalmente unanime nel criticare tali presunti diritti affermando, inoltre, che moltissimi farmaci con risultati di fase 1 accettabili, siano in seguito ritenuti troppo rischiosi per l’impiego clinico e che, ad esempio, i farmaci sperimentali antitumorali che sono spesso oggetto di richieste di accesso da parte dei pazienti, abbiano un tasso di approvazione inferiore alla media³¹². Diversi studi hanno mostrato che i malati terminali tendono a sovrastimare la possibilità che i farmaci sperimentali possano estendere o migliorare la loro vita e a sottostimare gli effetti negativi.

³¹⁰ Rebecca Dresser, *Right to Try’ Laws: The Gap between Experts and Advocates*, Hastings Center Report, 2015, 45, no. 3: 9-10.

³¹¹ *ivi*.

³¹² *ivi*.

Vi è inoltre generale accordo sul fatto che sia necessaria una supervisione istituzionale dell'accesso ai farmaci per promuovere la salute pubblica: un rigoroso sistema di studi clinici è infatti essenziale per determinare quali farmaci sperimentali sono sufficientemente sicuri ed efficaci per essere utilizzati. Rendere qualunque prodotto facilmente disponibili al di fuori degli studi regolamentati, potrebbe minacciare la tenuta generale del sistema e rendere più difficile la realizzazione di studi controllati.

Le leggi sul “diritto di provare” potrebbero stimolare più pazienti a cercare prodotti inefficaci; a coloro che chiedono "Qual è il danno?" nel consentire l'accesso liberale al paziente, un professionista medico ha risposto: «Se esiste qualcosa di peggio che morire di una malattia terminale, è morire di una malattia terminale soffrendo inutili complicazioni o dolore senza alcun beneficio e magari dover pagare i farmaci che causano le complicazioni»³¹³.

Sembra farsi strada, attraverso tali movimenti, l'idea radicale di una libertà di cura intesa come libera scelta autonoma di disporre del proprio corpo escludendo qualsiasi interferenza. Una concezione del genere giudica l'azione dello Stato come una forma di paternalismo regolativo e, nella sua forma più estrema, come una violazione del diritto alla salute, una violazione del diritto a provare a migliorare la propria condizione.

Come è stato evidenziato da alcuni³¹⁴ (Carreri et. al. 2018), a livello concettuale, esiste una sorta di contraddizione nelle giustificazioni delle leggi del RTT. Infatti esse fanno affidamento sulla ricerca medica, nella misura in cui anche i suoi prodotti sperimentali nella fase iniziale sono “degni di essere provati” perché potrebbero essere utili, ma allo stesso tempo dichiarano di non fidarsi del processo utilizzato dalla ricerca medica per testare e sviluppare tali prodotti.

Negli Stati Uniti, coloro che hanno supportato i movimenti del RTT, hanno spesso utilizzato, nel discorso mediatico, testimonianze o storie emotivamente cariche di persone in fin di vita che chiedevano accesso a trattamenti sperimentali, quali ultima possibilità di salvezza, invocando il diritto a cercare di preservare la propria vita. Diversi studi hanno mostrato che persone in condizioni molto gravi di salute tendono ad avere

³¹³ D. Gorski, “‘Right to Try’ Laws and Dallas Buyers’ Club: Great Movie, Terrible for Patients and Terrible Policy,” March 8, 2014, <http://www.sciencebasedmedicine.org/right-to-try-lawsand-dallas-buyers-club-great-movie-terriblepublic-policy/>, Ultimo accesso 23 maggio 2018.

³¹⁴ D. Carreri, *op.cit.*, pag.70

una percezione dei potenziali rischi e benefici diversa da quella degli scienziati³¹⁵. Chiaramente esiste una differenza tra programmi cosiddetti di uso compassionevole e terapie non regolamentate e vendute completamente al di fuori di un sistema controllato e volto alla tutela del paziente ma la categoria di persone a cui sono potenzialmente dirette è la stessa e cioè una popolazione di persone in forte stato di vulnerabilità. Tali pazienti dovrebbero sempre avere a disposizione tutti gli strumenti e le informazioni per decidere e soprattutto dovrebbero essere adeguatamente supportati nel processo di scelta; il paziente vulnerabile non dovrebbe trovarsi da solo in un “mercato libero” di terapie innovative. Infatti, come è stato sottolineato da diversi autori, è falsa e lesiva della dignità personale l'idea che un paziente gravemente malato o in fin di vita non abbia niente da perdere e possa essere esposto a qualunque rischio³¹⁶. Sebbene i movimenti e le leggi del RTT siano emersi negli Stati Uniti, le complesse problematiche che portano alla luce sono, sono rilevanti anche per altri paesi³¹⁷. Tali questioni includono, ad esempio, l'equilibrio della beneficenza terapeutica tra la ricerca medica centrata sul pubblico e la pratica clinica centrata sul singolo paziente; il potenziale conflitto tra autonomia medica individuale e interesse della salute pubblica e della ricerca medica; la comprensione pubblica (e la fiducia nel) del processo e della regolamentazione della ricerca medica. Come sottolineato da Meyerson³¹⁸, questi problemi sono di interesse non solo per gli scienziati e per i clinici, ma anche per i professionisti del biodiritto, per i regolatori sanitari, i sociologi e i bioeticisti.

Recentemente alcuni autori (Carrieri et. al, 2018) hanno analizzato nel dettaglio il significato e le implicazioni etiche dei movimenti del RTT esaminando tutti gli argomenti delle posizioni contro e di quelle a favore³¹⁹. Hanno così proposto un approccio su più livelli per affrontare tutti gli aspetti della problematica compreso un insieme di “strumenti etici” utili per approcciare i pazienti ed il pubblico. Questi punti, che saranno di seguito dettagliati, ci sembrano interessanti perché descrivono bene la necessità di una nuova definizione del concetto di fiducia nell'ambito della bioetica ed in particolar modo nel campo delle

³¹⁵ Lau D, Ogbogu U, Taylor B, Stafinski T, Menon D, Caulfield T. *Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine*, Cell Stem Cell 2008;3(6):591-4.

³¹⁶A. Blasimme, *Terapie cellulari e questioni etiche in medicina rigenerativa*, pag. 151, in *Etica alle frontiere della biomedicina*, a cura di G. Boniolo, P. Maugeri, 2014, ed. Mondadori.

³¹⁷ Meyerson D., *Medical negligence determinations, the right to try, and expanded access to innovative treatments*. J. Bioethical Inquiry. 2017; 14: 385-400.

³¹⁸ *ivi*.

³¹⁹ D. Carrieri, *op.cit.*

sperimentazioni cliniche caratterizzate da grande incertezza e complessità della comunicazione fra medici-ricercatori e pazienti. Come è stato precedentemente già ricordato, il processo di consenso informato inteso come la mera esecuzione di una firma su di un foglio informativo è insufficiente a tutelare il paziente e a rappresentare la sua autodeterminazione o la sua scelta migliore. Quando ci sono in gioco scelte complesse che riguardano individui in stato di forte vulnerabilità non è adeguato un processo di consenso informato che lasci il paziente da solo, quale individuo razionalmente indipendente, nella sua scelta, ma deve essere garantita una protezione complessiva, una presa in carico responsabile che si traduce nell'inserimento del paziente in una rete di relazioni di cura.

Gli autori hanno evidenziato i seguenti punti:

I. Consenso informato basato su un “patto di fiducia”: un consenso veramente informato per accedere a un prodotto medico sperimentale che abbia superato la Fase 1 può essere difficile da ottenere poiché è troppo presto per conoscere i possibili benefici e gli effetti collaterali del prodotto. L'idea principale proposta è quella di un modello di consenso basato sul concetto di *fiducia* in base al quale il consenso viene concepito come un processo, una consultazione bidirezionale tra operatori sanitari /ricercatori e paziente/partecipanti che va oltre l'atto di fornire informazioni (come da forma tradizionale di consenso informato) ma che è invece finalizzato alla comunicazione di valori e a rendere possibili le scelte.

Tale modello appare più realistico e adeguato in contesti in cui non è possibile accedere a tutte le informazioni rilevanti per un consenso pienamente informato. Questo modello è in linea con l'idea di promuovere un'etica dell'incertezza³²⁰ (Newson et al., 2016), basata sulla reciprocità tra pazienti/partecipanti e operatori sanitari/ricercatori e su un processo decisionale di coproduzione. Tale modello di consenso potrebbe rivelarsi più idoneo (rispetto al consenso informato) nel contesto dell'accesso ai prodotti sperimentali per i pazienti terminali. Tuttavia, ci

³²⁰ Newson, A.J., Leonard, S.J., Hall, A., Gaff, C.L., 2016. *Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine*. BMC Med. Genomics 9 (1), 57.

potrebbero essere altre opzioni clinicamente valide disponibili per i malati terminali oltre all'accesso ai trattamenti sperimentali e pertanto, è necessario assicurare che la comunicazione tra gli operatori sanitari e i malati promuova decisioni incentrate realmente sui bisogni dei pazienti.

II. **Counseling etico:** il secondo strumento proposto riguarda la possibilità di introdurre un servizio etico di consulenza per favorire il processo decisionale. Questo strumento potrebbe essere disponibile per il paziente e per gli operatori vicini ad esso prima della decisione di richiedere l'accesso a prodotti medici sperimentali. Tale approccio di consulenza etica aiuterebbe i malati terminali e gli operatori sanitari a valutare le informazioni e le opzioni disponibili e a prendere in considerazione le implicazioni delle diverse possibili scelte. Ciò dovrebbe includere il bilanciamento dei rischi e dei benefici a livello individuale (sicurezza, costi, qualità della vita) e della società, affrontando in tal modo le principali preoccupazioni espresse da entrambe le parti del dibattito sul RTT. La maggior parte degli aspetti di conflitto tra interesse individuale e pubblico, tra autonomia individuale e regolazione della ricerca clinica che può insorgere nel contesto delle malattie terminali e del RTT non può essere risolto a priori, ma richiede di essere affrontato caso per caso. I pazienti hanno diversi background e bisogni culturali; le opzioni cliniche sono anche esse diverse e possono variare a seconda delle condizioni del paziente, delle priorità, dei fattori clinici e di altri fattori contestuali.

I problemi del RTT sono supportati da una forte visione libertaria dell'autonomia individuale in base alla quale gli individui sono intesi come agenti "atomici" autosufficienti, auto-diretti capaci di prendere decisioni indipendenti, quando informati. Tuttavia, gli individui sono immersi in una complessa rete di relazioni e interdipendenze: applicato al contesto della medicina ciò significa che le malattie sono inestricabili miscele di informazioni biomediche, a volte incomplete, filtrate attraverso l'individuo stesso e gli aspetti relazionali: quello che è stato

definito il mondo vitale³²¹ (Mishler, 1986). Esistono altri modi per concettualizzare l'autonomia che si approssimano meglio a questa complessità e che sono favorevoli alla promozione di scelte allineate ai valori e ai risultati desiderati dal paziente. C'è un'evidente necessità di una ri-concettualizzazione dell'autonomia che consideri sia i fattori interni, ad esempio i livelli di comprensione di informazioni mediche che i fattori esterni, ad esempio le influenze sociali, il reddito, la vulnerabilità, i bisogni emotivi che possono influenzare la comprensione delle informazioni e le decisioni stesse. Questo quadro di consulenza etica appena delineato appare in linea con la visione relazionale dell'autonomia che riconosce che gli individui sono immersi in una rete di relazioni e interdipendenze³²² (Prainsack e Buyx, 2017) e offre alcune misure per proteggere i pazienti dalla medicina paternalistica, dalle convinzioni errate sulla terapia (cosiddette “therapeutic misconception”) e per rendere più partecipi sia i pazienti vulnerabili che quelli più assertivi. Questo è possibile perché tale consulenza è centrata sul paziente, tiene conto delle possibili variabili culturali in relazione alle modalità di trasmissione delle informazioni ed è rivolta sia ai pazienti che agli operatori sanitari.

Infine, come sottolineano gli autori, ci sono anche numerose azioni che possono essere intraprese sul fronte della comunicazione verso il pubblico. In primo luogo bisognerebbe migliorare le informazioni dei media generalisti e le campagne di educazione sul complesso campo delle sperimentazioni cliniche³²³ (Sanchini et al., 2014); in particolare sulla natura complessa dello sviluppo di nuovi prodotti medicinali e l'impatto negativo che l'accesso non regolamentato può avere sui singoli pazienti e sulla salute pubblica. Questo potrebbe contribuire, in parte, a colmare il divario tra esperti e pubblico^{324 325} (Dresser, 2015; DeTora, 2017).

³²¹ Mishler E.G., 1986, *Research Interviewing: Context and Narrative*. Harvard University Press.

³²² Prainsack B., Buyx A., 2017, *Solidarity in Biomedicine and Beyond*. Cambridge University Press.

³²³ Sanchini V., Reni M., Calori G., Riva E., Reichlin M., 2014. *Informed consent as an ethical requirement in clinical trials: an old, but still unresolved issue. An observational study to evaluate patient's informed consent comprehension*. *J. Med. Ethics* 40(4), 269–275.

³²⁴ Dresser R., 2015. *Right to try laws: the gap between experts and advocates*. *Hastings Center Report* 45. pp. 9–10 no. 3.

³²⁵ DeTora, L.M., 2017. What is safety? Miracles, benefit-risk assessments, and the right to try. *Int. J. Clin. Pract.* 71 (7)

Il 22 maggio 2018 il Congresso degli Stati Uniti ha approvato la legge "Right to try" che svincolerà dalle regolazioni dettate dall'agenzia del farmaco americana, la FDA, permettendo l'uso di farmaci ancora sperimentali su pazienti terminali. L'International Society from Stem Cells Research (ISSCR) ha espresso una forte preoccupazione e, insieme a più di 100 gruppi di pazienti e di ricercatori che si oppongono alla proposta di legge, ha comunicato in una nota che tale legge metterà a rischio i pazienti e minerà l'efficace programma di «expanded Access» già in atto da parte della FDA e che consente a pazienti gravemente malati di accedere a trattamenti sperimentali.

«Invece di aiutare i pazienti, il disegno di legge nuocerà loro, fornendo una strada ai venditori di olio di serpente per eludere la regolamentazione e rendere accessibili ai pazienti terapie non comprovate e scientificamente discutibili», ha affermato il presidente dell'ISSCR Hans Clevers, «[...] negli ultimi mesi, diversi pazienti hanno perso la vista a causa di interventi non provati base di cellule staminali per malattie degli occhi. La legge sul diritto di provare non fa che incoraggiare presunti ricercatori senza scrupoli a sfruttare la disperazione dei pazienti»³²⁶.

La ISSCR ha dichiarato, inoltre, di supportare l'attuale programma di "Expanded Access" della FDA, noto anche come uso compassionevole, che consente ai pazienti di accedere a trattamenti sperimentali in una modalità che garantisce importanti controlli e bilanciamenti per garantire la sicurezza, facilitare lo sviluppo dei farmaci e preservare l'integrità delle sperimentazioni cliniche. Questo processo consolidato assicura supervisione e protezione man mano che i nuovi prodotti vengono sviluppati e testati per l'utilizzo sui pazienti.

3.1.2 Il diritto di "auto-medicazione"

Nel dibattito bioetico è stato introdotto, negli ultimi anni, il concetto di "auto-medicazione" con particolare riferimento al presunto diritto delle persone di utilizzare qualunque trattamento sul proprio corpo senza l'interferenza dello stato.

³²⁶ cfr. <http://www.isscr.org/professional-resources/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2018/05/22/isscr-troubled-by-%27right-to-try%27-passage-in-u.s.-congress>, traduzione dell'autore, (Ultimo accesso, 28 maggio 2018).

I teorizzatori e sostenitori di tale diritto (cfr. ad es. Flanigan, 2012) sostengono che le leggi che regolano la prescrizione di farmaci violino i diritti dei pazienti all'auto-medicazione. I pazienti dovrebbero, infatti, avere diritto a decidere quali trattamenti utilizzare per gli stessi motivi per cui hanno il diritto di rifiutare le cure mediche secondo la dottrina del consenso informato (IC): dal momento in cui si accetta la valenza etica del consenso informato, bisognerebbe respingere le proibizioni paternalistiche dell'accesso ai farmaci e rispettare il diritto all'automedicazione³²⁷.

Secondo Flanigan, il sistema di regolamentazione dei farmaci, con l'obbligo di prescrizione, comporta un grado di paternalismo che è nettamente in contrasto con il resto della pratica medica e, questa anomalia, ha bisogno di essere giustificata. Nel suo lavoro, l'autrice cita alcuni passi di etica medica riguardo al paternalismo: «*Se guardiamo alla letteratura sull'etica delle cure mediche, incontreremo argomenti vigorosi e (quasi) unanimi contro il paternalismo. La visione filosofica dominante ha privilegiato il rispetto per l'autonomia come principio guida piuttosto che l'antica tradizione ippocratica dove il medico ha il diritto di decidere quale trattamento è meglio per i suoi pazienti. C'è un consenso quasi universale sul fatto che i pazienti abbiano il diritto di rifiutare il trattamento anche se il medico (giustamente) pensa che il paziente sia in errore e che i medici non debbano ingannare o nascondere informazioni ai pazienti, anche quando pensano che sia nell'interesse degli stessi. L'anti-paternalismo sembra regnare*³²⁸» e conclude con la seguente domanda:

«[...] *somministrare un trattamento senza consenso, forzare un paziente, omettere una diagnosi o mentire sulla natura di una procedura, seppure nell'interesse del paziente, generalmente non è consentito. Le limitazioni sull'accesso dei pazienti ai farmaci sono sicuramente intese a promuovere il miglior interesse dei pazienti. Tuttavia, se gli interventi medici paternalistici sono inammissibili, perché non lo sono anche i limiti paternalistici sull'automedicazione*³²⁹?

Seguendo questa linea di pensiero, non ci dovrebbe essere nessun sistema di prescrizione di farmaci regolamentato ma i pazienti dovrebbero avere accesso legale a medicinali che sono generalmente disponibili solo con la prescrizione di un medico. Questi farmaci dovrebbero essere venduti liberamente e magari con l'incoraggiamento

³²⁷ Flanigan J, Three arguments against prescription requirements, *Journal of Medical Ethics* 2012;38:579-586.

³²⁸ Miller FG, Wertheimer A. Facing up to paternalism in research ethics. *Hastings Cent Rep* 2007;37:24-34.

³²⁹ Flanigan, *op.cit.*, pag. 579

a discutere i potenziali rischi e benefici con un farmacista o un medico prima dell'acquisto. Stando alla teoria del consenso informato, infatti, è necessario che i pazienti abbiano accesso a qualsiasi informazione pertinente prima di prendere una decisione e questo vale anche per le scelte di automedicazione. Allo stesso modo, proprio come il consenso informato consente ad alcuni pazienti di rinunciare a conoscere alcune informazioni rilevanti, un sistema di prescrizione di farmaci dovrebbe consentire ai pazienti anche di rinunciare ad avere alcune informazioni e di prendere decisioni terapeutiche non consigliate.

In generale, i pazienti dovrebbero essere autorizzati a prendere decisioni terapeutiche senza coinvolgere agenzie di regolamentazione o medici³³⁰. Le politiche farmaceutiche proibitive, che sono considerate una specie di paternalismo *hard*, devono essere sostituite da politiche non proibitive che consentano ai pazienti di ottenere qualunque farmaco scelgano, con o senza i consigli degli esperti.

Queste argomentazioni hanno chiaramente delle implicazioni che vanno oltre il sistema di prescrizione dei farmaci.

Un diritto di automedicazione, infatti, potrebbe anche essere invocato per giustificare il diritto alla morte, l'assunzione di droghe o l'abolizione dell'autorizzazione per l'utilizzo di medicinali sperimentali. Chi sostiene l'automedicazione richiede anche che i medici e i regolatori ripensino il loro ruolo nella vita dei pazienti: questi ultimi, infatti, dovrebbero essere considerati la massima autorità quando si tratta di prendere decisioni sui loro stessi corpi.

L'autorità dei pazienti non si ferma alla loro capacità di rifiutare il trattamento ma si estende fino ad una forma di libertà radicale che non ammette interferenze.

È interessante considerare qui anche alcune argomentazioni contrarie alle tesi che sostengono il diritto all'automedicazione.

In particolare Tayler³³¹ analizza il valore morale del concetto di autonomia e afferma che l'autonomia dell'individuo non è la giustificazione più forte alla base della dottrina del consenso informato ma rappresenta in realtà la più debole.

L'autonomia dell'individuo, infatti, acquisisce un valore morale non in sé stessa, seppure essa rappresenti senz'altro un valore fondamentale, bensì come una parte che

³³⁰ Flanigan, *op.cit.*, pag.584

³³¹ Taylor JS, *The value of autonomy and the right to self-medication*, Journal of Medical Ethics, 2012; 38:587-588.

partecipa al raggiungimento del benessere generale della persona. La giustificazione per il rispetto dell'autonomia, dunque, non sarebbe fondata sul suo valore "simpliciter" ma sul suo valore come parte di un più generale benessere.

Secondo questa linea di pensiero, piuttosto che concentrarsi sul valore morale dell'autonomia, a giustificazione della teoria del consenso informato, e sostenere la necessità di un sistema non proibitivo e paternalistico, il focus del dibattito dovrebbe essere centrato sul valore morale del benessere.

Questa analisi del valore dell'autonomia appare rilevante per due ragioni. In primo luogo, se si accettasse che il valore morale dell'autonomia è indipendente da quello del benessere del paziente, sarebbe più facile giustificare il rifiuto di politiche mediche "paternalistiche" come l'obbligo di prescrizione per i farmaci.

In secondo luogo perché si potrebbe semplicemente invocare il valore morale dell'autonomia del paziente per argomentare contro ogni divieto, indipendentemente dai benefici rispetto al benessere del paziente. Al contrario, se si ammette che il valore morale dell'autonomia non è indipendente da quello del benessere, esso non può più essere utilizzato come un baluardo di principio contro politiche paternalistiche che non possono essere contrastate se si tiene in considerazione, appunto, il benessere generale del paziente.

Infine, poiché il focus di questi dibattiti dovrebbe essere incentrato sugli effetti che le politiche riguardanti l'accesso ai farmaci hanno sul benessere dei pazienti, bisognerebbe fare affidamento a studi empirici sugli effetti di diversi regimi di accessibilità, piuttosto che su argomenti concettuali riguardanti la natura del principio di autonomia.

In conclusione, secondo Taylor, indipendentemente da quanto siano persuasivi gli argomenti sul diritto all'automedicazione, essi non possono stabilire che l'attuale sistema di regolamentazione e prescrizione dei farmaci debba essere riformato: assumendo, infatti, che il benessere del paziente è e dovrebbe essere il valore di fondo di un tale dibattito, l'unico modo per rispondere è utilizzare le evidenze di studi empirici³³².

³³² Taylor, *op. cit.* pag. 588.

3.2 Il caso Stamina e il paternalismo dello Stato

Il cosiddetto “caso Stamina”, che ha portato l'Italia al centro di una vicenda con un'eco internazionale, riguarda l'inserimento, presso un ospedale pubblico della regione Lombardia, di un'organizzazione non medica (Stamina Foundation), priva di una documentata competenza medico-scientifica, che applicava trattamenti cellulari avanzati il cui rationale scientifico nonché protocollo di studio erano, come saranno poi definiti dalla Commissione governativa incaricata di relazionare sulla vicenda, *segretati*. La proposta di svolgere un'indagine conoscitiva sull'origine e lo sviluppo del caso è stata adottata all'unanimità l'11 dicembre 2013 dall'Ufficio di Presidenza della Commissione Igiene e Sanità ed autorizzata dal Presidente del Senato in data 13 dicembre 2013. Di seguito le parole usate nell'introduzione del documento conclusivo dell'indagine:

«Abbiamo rischiato che una sedicente cura, il cui protocollo era segreto, di cui cioè non si conosceva la composizione, venisse introdotta nel Servizio sanitario nazionale, dopo essere stata somministrata a diversi pazienti a costi esorbitanti e senza che vi fosse la certificazione basata sull'evidenza scientifica. È una storia amara e drammatica, che ha visto opacità, disattenzioni, violazione della privacy dei minori sui social network e pressioni indebite verso le istituzioni da parte di un'opinione pubblica sistematicamente male informata da usi distorti di alcuni mezzi di informazione e da certa tv del dolore che non vorremmo più vedere. Una storia, quella di Stamina, che ha messo in discussione la concezione delle cosiddette cure compassionevoli, il rapporto fra scienza e salute, fra scienza e diritto, fra scienza ed etica, fra scienza e norma, e che impone al legislatore l'obbligo di deliberare in modo informato e alla comunità scientifica una nuova apertura alla divulgazione³³³».

³³³ Documento conclusivo sul caso Stamina, *op.cit.*, pag. 3.

Di seguito verranno descritte le tappe essenziali della vicenda Stamina³³⁴.

Nel 2004-2005 Davide Vannoni, laureato in scienze della comunicazione, riceve in Ucraina un trattamento a base di cellule staminali allo scopo di curare un'emiparesi facciale. A seguito del trattamento dichiara di aver recuperato il 50 per cento della funzionalità dei muscoli facciali e decide di importare la metodica in Italia.

Nel 2006-2007, i biologi russi Vyacheslav Klymenko ed Elena Shchegel'skaya arrivano in Italia e fondano con Davide Vannoni la Re-gene srl. A San Marino, iniziano ad effettuare trattamenti con staminali senza autorizzazione, ma nel 2009 sono costretti ad abbandonare l'Italia dopo l'avvio di un'indagine a loro carico da parte del Comando dei carabinieri per la tutela della salute (NAS). Intanto Vannoni inizia a trattare, con preparati cellulari, alcuni pazienti in una clinica per trattamenti estetici a San Marino, e qui incontra il pediatra Marino Andolina.

Nel 2009, Vannoni e Andolina cominciano a trattare alcuni pazienti all'ospedale pediatrico Burlo Garofolo di Trieste e Andolina interviene ad una manifestazione pubblica a Trieste, in cui sostiene che con il trapianto di staminali «si possono curare diverse malattie», in primo luogo la SLA, ma che questo non è fattibile a causa della burocrazia regolatoria, che negli Stati Uniti e in Europa obbliga a richiedere autorizzazioni e a produrre e manipolare queste cellule in opportune strutture, cioè come se fossero dei farmaci.

Andolina sostiene che a causa degli eccessi di regolamentazione i pazienti sono costretti a recarsi in paesi dove ci sono meno regole.

Nel 2009-2010 Vannoni continua ad offrire trattamenti a base di cellule staminali per diverse malattie neurodegenerative, con costi che oscillano tra 20.000 e 50.000 euro e riceve anche alcune denunce per effetti collaterali dannosi.

Nel 2010 viene aperto il blog Cellule Staminali Adulte con la seguente mission: «ottenere la prosecuzione delle terapie con cellule staminali mesenchimali già intraprese da parte di persone aderenti al comitato, fare pressione affinché tali cure diventino

³³⁴ La cronologia è ripresa dalla "Cronologia essenziale del caso Stamina" a cura di Stefania Bettinelli e Gilberto Corbellini, tratta da "Le cellule della speranza. Il caso Stamina tra inganno e scienza" a cura di Mauro Capocci e Gilberto Corbellini, Codice, 2014 e dalla ricostruzione del Documento conclusivo sul caso Stamina, *ivi*, pag. 20-42.

applicabili in Italia presso ospedali pubblici e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale».

Nel 2011 attraverso l'interessamento di un funzionario della regione Lombardia e di altri medici e dirigenti, il trattamento con le staminali mesenchimali prodotte da Stamina comincia a essere offerto dagli Spedali Civili di Brescia. Dall'ottobre 2011 all'aprile 2012 vengono trattati a Brescia 12 pazienti: 4 pediatriche e 8 adulti.

Nel 2012 iniziano le ispezioni presso gli Spedali Civili di Brescia da parte dei NAS e di AIFA e, in seguito alle ispezioni, il direttore generale dell'AIFA, Luca Pani, firma un'ordinanza che vieta il trattamento con i protocolli Stamina agli Spedali Civili di Brescia. Il Ministro della salute, Renato Balduzzi, dispone un'indagine amministrativa e un'ispezione da parte degli ispettori dello stesso Ministero e dell'AIFA, insieme al Centro Nazionale Trapianti. L'ordinanza AIFA viene impugnata davanti al Tribunale Amministrativo Regionale della Lombardia, sezione di Brescia, con ricorsi separati sia dagli Spedali Civili di Brescia sia da alcuni genitori dei pazienti congiuntamente alla Fondazione Stamina. Un giudice del Tribunale di Venezia supera l'ordinanza AIFA del 15 maggio e ammette il proseguimento del trattamento Stamina per una paziente pediatrica. La sentenza la prescrive «quale cura compassionevole, prevista dal decreto ministeriale Turco del 2006 ripreso poi a Fazio nel 2008», e dato che «non esiste allo stato attuale alcuna cura sperimentata idonea a far arrestare e regredire tale malattia, o quantomeno a farne rallentare il decorso». Successivamente altri Tribunali, in particolare di Catania e di Matera, impongono la prosecuzione del trattamento per altri due bambini. Intanto sui giornali appaiono articoli e prese di posizione da parte della comunità scientifica che denunciano come sia improprio parlare di cura con Stamina e di come le staminali siano oggetto di un vero e proprio mercato della speranza³³⁵.

Nel 2012, nel mese di novembre, il ministro della salute Balduzzi nomina una nuova commissione, il cosiddetto «board dei saggi», per arrivare a una *governance* generale sulle terapie cellulari a base di staminali. In una riunione, tenuta il 16 novembre, tale Commissione così si esprime: «*Il Board, applicando i principi base dell'etica medica,*

³³⁵ Cfr. <http://www.ilsole24ore.com/art/cultura/2013-08-30/doppio-imbroglio-stamina-131835.shtml?uuid=AbCYEmRI&p=2>; <http://www.ilsole24ore.com/art/cultura/2012-09-09/staminali-mercato-speranza-081619.shtml?uuid=AbAzfjaG>. (Ultimo aggiornamento 23 maggio 2018).

ritiene che il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia siano assolutamente insufficienti e senza valida documentazione scientifica e medica a supporto riconosciuta. Sottolinea che i rischi biologici connessi alla terapia sono gravi e inaccettabili e che la conduzione della metodologia non solo non ha rispettato le norme di manipolazione e sicurezza, ma anche i più elementari standard di indagine di laboratorio». Lo stesso mese alcuni giudici dei tribunali di Trento, Marsala e Firenze autorizzano il trattamento anche per pazienti mai trattati in precedenza.

Nel 2013, la rete televisiva Mediaset inizia ad occuparsi del caso, prima con una serie di servizi brevi in cui vengono mostrati i pretesi miglioramenti dei bambini trattati con le staminali e poi, in particolare attraverso la trasmissione Tv Le Iene, con servizi settimanali costanti in cui vengono lanciati appelli da parte dei genitori dei bambini coinvolti, al ministro Balduzzi. Contemporaneamente vengono aperte una serie di pagine Facebook con appelli, testimonianze dei presunti progressi dei pazienti e denunce contro le autorità che non consentono le cure ai pazienti. Il cantante Adriano Celentano scrive una lettera aperta al ministro della Salute Balduzzi in cui, riferendosi a una trasmissione del programma Le Iene, prende le difese dei genitori che chiedono per i figli con gravi malattie distrofiche e neurodegenerative di accedere alla cura Stamina.

Nel 2013 il ministro Balduzzi, dopo aver incontrato i genitori di una bambina che era stata trattata con il metodo Stamina presso gli Spedali Civili di Brescia, e che era stata oggetto della trasmissione Le Iene, dichiara che la bambina potrà continuare il trattamento con le staminali. Gli Spedali Civili di Brescia rispondono però precisando che l'impegno dell'azienda sarà limitato limitatamente ad una seconda infusione, ovvero che non potrà riguardare altri casi o successive infusioni per mancanza di precise e formali decisioni delle autorità sanitarie e/o giudiziarie che autorizzino o impongano la somministrazione della terapia con cellule non prodotte in *cell factories* autorizzate. Luca Zaia, presidente della Regione Veneto, si offre di «curare» la piccola in una struttura veneta. 13 ricercatori e accademici pubblicano una lettera indirizzata al ministro Balduzzi in cui criticano le modalità di gestione del caso Stamina e affermano che *«non rientra tra i diritti dell'individuo decidere quali terapie debbano essere autorizzate dal Governo, e messe in essere nelle strutture pubbliche o private. Non rientra tra i compiti del Governo assicurare che ogni scelta individuale sia tradotta in*

scelte terapeutiche e misure organizzative delle strutture sanitarie. Non sono le campagne mediatiche lo strumento in base al quale adottare decisioni di carattere medico e sanitario. La neutralità intellettuale e morale scelta dal Ministero, rispetto al vero merito della questione sollevata, oggettivamente incoraggia e supporta pratiche commerciali che direttamente o indirettamente sottendono alla propaganda di terapie presunte»³³⁶.

Nel 2013, il Consiglio dei Ministri approva un decreto-legge (decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24, convertito con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57) che autorizza la prosecuzione dei trattamenti con cellule staminali mesenchimali già avviati nelle strutture pubbliche, anche se non conformi ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali, sotto la responsabilità del medico prescrittore. La Società italiana di genetica umana prende posizione contro la decisione del Consiglio dei Ministri e in una nota «auspica che ad autorizzare la cura delle malattie genetiche siano solo e soltanto la loro validità ed efficacia, scientificamente comprovate, e non decreti ministeriali o ordinanze della magistratura». La rivista Nature pubblica il primo articolo dedicato al caso Stamina («Stem-cell ruling riles researchers»³³⁷). Il ministro Balduzzi replica con un comunicato in cui afferma che il Ministero non ha approvato in alcun modo in forma ufficiale il trattamento Stamina. Diverse società scientifiche prendono posizione contro la decisione di autorizzare tali trattamenti con staminali giudicati scientificamente infondati³³⁸. Contemporaneamente continuano le manifestazioni pro-Stamina e gli appelli al ministro Balduzzi con il supporto dei media, di personaggi famosi e di politici.

Nel 2013, il Senato approva, emendandolo, il decreto Balduzzi, che ammette l'uso dei trattamenti con staminali mesenchimali per tutte le malattie rare come «terapie compassionevoli» facendo rientrare la somministrazione a carattere sperimentale di cellule staminali mesenchimali nel quadro della legislazione che regola le «procedure di trapianto sperimentale» (Accordo Stato-Regioni del 14 febbraio 2012 e

³³⁶ Staminali, lettera aperta al ministro della Sanità, disponibile su <http://www.lastampa.it/2013/03/15/cultura/opinioni/lettere-al-direttore/staminali-lettera-aperta-al-ministro-della-sanita-26fUz0SvvJLtlulJCWZzYN/pagina.html>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

³³⁷ <https://www.nature.com/news/stem-cell-ruling-riles-researchers-1.12678>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

³³⁸ Cfr. <http://www.isscr.org/professional-resources/news-publicationsss/isscr-news-articles/article-listing/2013/04/10/isscr-voices-concern-as-italian-government-authorizes-unproven-stem-cell-therapy>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191) rimuovendo il trattamento dal controllo regolatorio dell'AIFA come previsto dalle disposizioni europee. La rivista Nature pubblica un nuovo editoriale intitolato «Smoke and mirrors³³⁹», in cui denuncia l'operazione di attacco in corso in Italia alle procedure di regolamentazione delle terapie cellulari avanzate, usando come pretesto la vicenda Stamina.

Nel 2013 l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) rilascia un comunicato in cui dichiara che *«le terapie cellulari sono considerate medicinali nel caso ci sia una seppur minima manipolazione delle cellule destinate all'applicazione clinica o nel caso in cui queste siano destinate a svolgere una funzione diversa da quella che di solito hanno nell'organismo. E per questo l'uso di una qualsivoglia terapia a base cellulare di questo tipo è soggetta a tutte le forme di autorizzazione e controllo previste per i farmaci, comprese quelle per la loro produzione»*. Il comunicato prosegue affermando che *«permettere ai produttori di questi trattamenti di evitare di agire in conformità con questi standard qualitativi, ad esempio riclassificando in maniera inappropriata i trattamenti bypassando il ruolo delle autorità competenti nel controllo dei farmaci, potrebbe mettere i pazienti a rischio di contaminazione o caratterizzazione inadeguata delle preparazioni cellulari, e dunque esporre i singoli pazienti a enormi rischi sia a breve che a lungo termine³⁴⁰»*.

Nel 2013 la Camera dei Deputati riformula il testo del decreto Balduzzi così come era stato trasmesso dal Senato e approva all'unanimità un emendamento che prevede l'avvio di una sperimentazione della durata di 18 mesi promossa dal Ministero della salute e supervisionata dal Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità e AIFA. Viene approvata la legge 23 maggio 2013, n. 57, che ratifica la sperimentabilità del metodo, stanziando fino a 3 milioni di euro per gli anni 2013-2014. Il ministro della salute Beatrice Lorenzin firma un decreto in cui nomina una commissione scientifica per la sperimentazione. Ma Vannoni si rifiuta di consegnare il protocollo, dichiarando in una delle sue interviste «non possiamo consegnare il protocollo perché non possiamo standardizzarlo». Poi ne consegna una versione semplificata come lui stesso dichiara,

³³⁹ <https://www.nature.com/news/smoke-and-mirrors-1.12805>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

³⁴⁰ European medicines agency. Stem-cell-therapy treatments. EMA News and press release archive; 22.04.2013. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001769.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, (Ultimo accesso, 23 maggio 2018).

affermando che la sperimentazione del metodo che lui effettivamente utilizza di fatto non è realizzabile. Il protocollo di sperimentazione sarà bocciato dalla Commissione incaricata di esaminarlo. Il ministro Lorenzin annuncia ufficialmente l'impossibilità di proseguire con la sperimentazione per "inadeguata descrizione del metodo, insufficiente definizione del prodotto, potenziali rischi per i pazienti [...]".

2013 Davide Vannoni pubblica sulla sua pagina Facebook una lettera al Papa per chiedere di mettere a disposizione una clinica all'interno delle mura vaticane, in cui praticare le infusioni col metodo Stamina. Papa Francesco riceve, in udienza privata, la famiglia di una bambina che richiedeva il trattamento.

Nel 2013 il TAR del Lazio accoglie il ricorso di Vannoni contro la composizione della commissione ministeriale per la presenza di membri non imparziali. La valutazione del metodo Stamina dovrà quindi essere rifatta, con esperti indipendenti anche internazionali. La rivista Nature pubblica un altro editoriale «Stem-cell *fiasco* must be stopped» in cui viene rivolta un'esplicita critica al ministro Lorenzin per il fatto di non voler rendere pubblici il protocollo consegnato dalla Fondazione Stamina e la relazione della prima Commissione Scientifica del Ministero.

Nel 2014 hanno inizio le audizioni della Commissione Igiene e Sanità del Senato relativa all'indagine conoscitiva sull'origine e sviluppo del caso Stamina. Anche il 2014 è caratterizzato da una serie di interventi della magistratura e di alcuni tribunali che si pronunciano positivamente su Stamina. Numerosi sono tuttavia i tribunali che esprimono parere negativo e che evidenziano come il magistrato debba attenersi al campo di sua competenza. Viene nominato un nuovo comitato per l'esame del protocollo che relaziona al Ministro bocciando all'unanimità il metodo Stamina.

Nel 2014 il Tribunale del riesame di Torino conferma il decreto di sequestro preventivo dei materiali e dei prodotti depositati presso il Laboratorio Cellule Staminali dell'Azienda Ospedaliera «Spedali Civili di Brescia».

Nel 2014 la Corte costituzionale con la sentenza n. 274 afferma che *«le circostanze peculiari ed eccezionali che hanno indotto il legislatore a non interrompere il trattamento con cellule staminali nei confronti dei pazienti che di fatto l'avevano già avviato, o per i quali un giudice aveva, comunque, già ordinato alla struttura pubblica*

di avviarlo, non ricorrono, nei riguardi di altri pazienti che quel trattamento successivamente chiedano che sia loro somministrato. In relazione a detti soggetti non trova, infatti, giustificazione una deroga al principio di doverosa cautela nella validazione e somministrazione di nuovi farmaci». La Corte, inoltre, osserva che «decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, non potrebbero nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica del legislatore, bensì dovrebbero prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici».

Nel 2015 Vannoni è stato condannato con l'accusa di associazione a delinquere e truffa per i suoi trattamenti e ha patteggiato la pena con il divieto assoluto di proseguire la sua pratica.

Nel 2017 Vannoni viene arrestato dai carabinieri del Nas di Torino con la prima accusa di associazione a delinquere per aver continuato a utilizzare il metodo Stamina all'estero. La rivista Nature aveva lanciato l'allarme sul fatto che il metodo Stamina continuava ad essere praticato nell'Est Europa. Vannoni è accusato di aver utilizzato anche pagine social per fare pubblicità del suo metodo e attirare pazienti affetti da malattie neurodegenerative incurabili in Georgia dove effettuava le infusioni.

Nelle sue note conclusive la Commissione d'indagine rileva come la vicenda Stamina abbia rappresentato un vero e proprio corto circuito istituzionale e mediatico di cui l'Italia è caduta vittima.

Sottolinea che le terapie cellulari e la medicina rigenerativa, caratterizzate da un rapido progresso soprattutto della biologia delle cellule staminali, possono creare le condizioni per una pratica clinica del futuro ma che è assolutamente sbagliato procedere al trapianto nell'uomo prima che siano acquisite prove consolidate e pubbliche e che: *“I riflettori costantemente puntati sulle cellule staminali come preteso strumento terapeutico devono portare il Governo, gli scienziati, i medici, gli enti regolatori, l'amministrazione sanitaria, i bioeticisti e i giudici ad agire in modo coordinato e costante”*³⁴¹.

³⁴¹ Documento conclusivo sul caso Stamina, *op.cit.* pag. 139.

La Commissione ritiene che le istituzioni sanitarie debbano sempre corrispondere in modo onesto, obiettivo e socialmente utile alle aspettative di cura dei pazienti e delle loro famiglie e che le medesime aspettative vadano sempre difese contro ogni abuso. Il Ministero della salute, si legge, dovrebbe predisporre campagne e percorsi informativi e prendere in carico le aspettative dei singoli pazienti, fornendo aggiornamenti sullo stato della ricerca e predisponendo un accompagnamento di tipo socio-psicologico generale: *“a tal fine si ritiene opportuno che, anche attraverso l'individuazione di risorse ad hoc, con la stessa collaborazione delle associazioni dei familiari, siano individuati soggetti di riferimento capaci di accogliere, dialogare e accompagnare – in un quadro multidisciplinare – i malati e le loro famiglie lungo l'intero evolversi della patologia ritenendo che questo lavoro non possa essere lasciato agli scienziati o ai medici che hanno come obiettivi quello di ricercare prove di trattamenti futuri o di seguire il paziente nella diagnosi e negli interventi terapeutici medicalmente validati³⁴²”*.

La Commissione rimarca, inoltre, con riferimento ai numerosi provvedimenti giudiziari che si sono susseguiti e che hanno ordinato l'esecuzione delle terapie, anche dopo l'espressione dei pareri contrari da parte delle autorità competenti in materia scientifica e di regolazione, che «il diritto alla cura» sancito dall'articolo 32 della Costituzione si riferisce unicamente al diritto a cure medicalmente verificate e normate.

3.3 Il discorso pubblico sulle terapie cellulari *Hope vs Hype*

L'opinione pubblica può influenzare la politica governativa e quindi avere un grande impatto sulla ricerca che riguarda la medicina rigenerativa (RM) e le cellule staminali (SC)³⁴³. Per questo motivo è estremamente importante che sia posta molta attenzione all'informazione che il pubblico riceve sui progressi scientifici e sul loro significato. Kalina Kamenova e Timothy Caulfield, ricercatori dell'Università di Alberta, hanno effettuato uno studio sul modo in cui i media nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Canada hanno trattato i temi della medicina rigenerativa e delle cellule staminali, in un

³⁴² *ivi*, pag. 141.

³⁴³ Ethics to Hype: *How Media Frames Regenerative Medicine*, EuroStemCells, <https://www.eurostemcell.org/ethics-hype-how-media-frames-regenerative-medicine>, (Ultimo Accesso 28 maggio 2018).

periodo di tempo che va dall'inizio del 2010 alla fine del 2013. In generale hanno focalizzato l'attenzione sulle differenze nella tipologia di informazioni tra i diversi paesi, i tipi di cellule staminali che venivano maggiormente «raccontati» e la descrizione dei tempi stimati per la disponibilità di trattamenti clinici.

I loro risultati rivelano come nel 69% degli articoli analizzati appariva la dichiarazione che i trattamenti a base di cellule staminali sarebbero stati disponibili in 5-10 anni o anche meno. In molti casi tali previsioni non sono realistiche e non rispecchiano i tempi necessari per la traslazione clinica.

Un'altra osservazione importante riguarda il passaggio, nel corso degli anni, da una attenzione dei media focalizzata su questioni etiche, legali e sociali a un taglio delle notizie basato maggiormente sul racconto di nuove scoperte e sull'applicazione clinica dei prodotti³⁴⁴. Gli autori affermano che in generale i media assumono una prospettiva ottimistica e sensazionalistica verso il futuro della ricerca che non può essere considerata un riflesso accurato della realtà. Questo dato solleva numerose domande sul grado in cui una narrazione che esageri le possibilità reali delle scoperte mediche e scientifiche possa contribuire allo sviluppo di errate aspettative riguardo alla velocità della traslazione clinica e favorire quella distorta dinamica della speranza che sostiene il mercato globale di terapie non provate³⁴⁵.

Il problema dell'*hype* nella scienza - cioè l'esagerata rappresentazione dello stato delle conoscenze scientifiche o dei potenziali benefici della ricerca - ultimamente ha ricevuto un'attenzione crescente sia da parte dei politici che della comunità accademica. Si tratta di un fenomeno complesso che può essere alimentato a tutti i livelli e da tutti gli attori coinvolti nel processo di ricerca scientifica implicando non solo la stampa popolare ma anche gli stessi ricercatori, gli istituti di ricerca e le riviste accademiche³⁴⁶.

Studi hanno, infatti, mostrato che anche articoli in riviste sottoposte a revisione paritaria utilizzano a volte un linguaggio eccessivo e che gli stessi abstract dei lavori scientifici contengono spesso «forzature» o «frasi ad effetto»³⁴⁷.

³⁴⁴ K. Kamenova and T. Caulfield, *Stem cell hype: Media portrayal of therapy translation*, Science Translational Medicine, 11 Mar 2015: Vol. 7, Issue 278, pp. 278.

³⁴⁵ A. Petersen, K. Seear, M. Munsie, *Therapeutic journeys: The hopeful travails of stem cell tourists*. Sociol. Health Illn. 2014;36:670-685.

³⁴⁶ Timothy Caulfield, *When we hype our science, discoveries are diminished*, Special to The Globe and Mail, May 12, 2016.

³⁴⁷ C. Lazarus et al. *Classification and prevalence of spin in abstracts of non-randomized studies evaluating an intervention*, BMC Medical Research Methodology, 2015;15:85.

Una costruzione dell'informazione nella direzione di una narrazione sovradimensionata è stata individuata anche tramite un'analisi del linguaggio di alcuni uffici stampa di enti di ricerca ed università. Lo studio ha preso in esame quasi 500 comunicati stampa e ha rilevato che la metà di questi era stata redatta utilizzando un certo grado di raffigurazione esagerata dei risultati³⁴⁸. È comprensibile e naturale che i ricercatori siano entusiasti del loro lavoro, che cerchino di attrarre finanziamenti, di pubblicizzare i risultati delle loro ricerche e di costruire le comunità interdisciplinare necessaria per il progresso scientifico, ma anche nell'ambito della comunicazione dei risultati del proprio lavoro bisognerebbe sempre far riferimento ad un'etica, come principio di riferimento per l'integrità della ricerca.

Bisogna, tuttavia, riconoscere che gran parte del clamore o di una descrizione esagerata dei risultati di uno studio potrebbe, probabilmente, non emergere da una decisione consapevole di mentire al pubblico di riferimento ma sia invece il risultato di pressioni sistemiche e strutture di incentivi che incoraggiano e premiano i ritratti esaltanti della ricerca. Caulfield (T. Caulfield, 2016) ha definito questo fenomeno come «la mano invisibile dell'hype nella scienza»³⁴⁹ e ha sottolineato che mentre la retorica rivoluzionaria e sensazionalistica può aiutare a catturare titoli, sostegno finanziario e quote di mercato, a lungo termine il beneficio maggiore per tutta la società non può che derivare da una rappresentazione accurata della scienza. La lotta al clamore nella rappresentazione delle scoperte ed in particolare nell'ambito della biomedicina, dovrebbe essere considerata come un impegno per favorire lo sviluppo di un'innovazione responsabile.

Sicuramente non è semplice contrastare una tale tendenza, ma data l'importanza di rappresentazioni scientifiche effettive per la costruzione di relazioni di fiducia, ogni passo nella giusta direzione è un passo da intraprendere. Le già citate linee guida pubblicate dalla Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali ISSCR hanno dedicato a questo tema una grande considerazione, raccomandando ai ricercatori un impegno volto a descrivere i risultati della scienza in modo equilibrato³⁵⁰.

³⁴⁸ Yavchitz A. et al., *Misrepresentation of randomized controlled trials in press releases and news coverage: a cohort study*, PLoS Med. 2012;9(9):e1001308.

³⁴⁹ Timothy Caulfield, *op.cit.*

³⁵⁰ International Society for Stem Cell Research (ISSCR), *Guidelines for stem cell research and clinical translation*, 2016, *op.cit.*, pag. 28-29.

4. STUDIO PILOTA SULLA CONOSCENZA DA PARTE DEL PUBBLICO DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA E DELLE TERAPIE CELLULARI

Sommario: 4.1 Razionale ed obiettivi dello studio; 4.2 Materiali e metodi; 4.3 Risultati; 4.4 Discussione.

4.1 Razionale ed obiettivi dello studio

Come è stato esaminato nelle precedenti parti di questo lavoro, la definizione «turismo delle staminali» viene oggi utilizzata per descrivere quel fenomeno per cui alcuni individui decidono di sottoporsi a terapie non provate, spesso offerte da cliniche private, al di fuori di un regolare processo di sperimentazione. Nel corso delle ultime decadi, queste cliniche si sono sviluppate particolarmente in paesi con sistemi di regolamentazione e controlli poco rigorosi, tuttavia, recentemente si è osservato un loro incremento anche in paesi altamente regolamentati e organizzati come gli Stati Uniti, il Regno Unito e l'Australia³⁵¹. La definizione stessa «turismo delle staminali» oggi potrebbe essere fuorviante perché, ad esempio, negli Stati Uniti non c'è bisogno di percorrere una grande distanza per procurarsi interventi non regolati: le cliniche private esistono, infatti, all'interno del territorio ed operano al di fuori del controllo delle autorità competenti in materia di autorizzazione di farmaci.

Il termine «turismo» si continua tuttavia ad utilizzare per riferirsi in maniera generale ad un sistema deregolamentato che comprende i pazienti e tutti gli altri soggetti coinvolti nel mercato delle terapie non provate. Stando alla pubblicità messa in atto da molte cliniche private, sembrerebbe esserci un *trattamento* per quasi tutte le malattie, tra cui patologie cardiache, ictus, sclerosi multipla, morbo di Parkinson, SLA e lesioni del midollo spinale, solo per citarne alcune³⁵².

Oltre alle questioni etiche che riguardano lo sfruttamento economico della vulnerabilità dei malati, vi sono molte preoccupazioni circa i rischi a cui gli individui

³⁵¹ Chan S., *Current and emerging global themes in the bioethics of regenerative medicine: the tangled web of stem cell translation*, 2017, *Regenerative Medicine*, Vol.12, No. 7 Perspective, pag. 840-841.

³⁵² L. Turner and P. Knoepfler, *Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry*, *Cell Stem Cell*, 2016, 19, 154–157.

sono sottoposti: ci sono state, infatti, numerose segnalazioni di gravi reazioni avverse a seguito di trattamenti a base di cellule staminali non provati³⁵³.

Negli Stati Uniti numerosi personaggi famosi, in particolar modo sportivi³⁵⁴, sono diventati testimonial pubblici dell'utilizzo di trattamenti a base di staminali e i media generalisti hanno diffuso queste storie contribuendo a creare un immaginario collettivo dove la credenza di possibili effetti terapeutici prevale sull'evidenza scientifica e sulla descrizione realistica dello stato dell'arte della scienza.

Le terapie cellulari sono ancora in una fase precoce del processo di ricerca scientifica e in tutto il mondo sono ancora in corso gli studi clinici necessari per dimostrarne le potenzialità cliniche³⁵⁵; in questo momento storico, dunque, per i pazienti potrebbe non essere semplice distinguere tra uno studio clinico affidabile e un intervento fraudolento ed essere così in grado di effettuare una scelta consapevole rispetto ad un'opzione terapeutica che gli viene proposta. Su questa problematica esiste un ampio dibattito all'interno della comunità scientifica internazionale ed in particolar modo si continua a discutere sulle possibili azioni da intraprendere³⁵⁶ per tentare di arginare il fenomeno del mercato delle terapie cellulari. Come illustrato nel corso di questo lavoro, numerose istituzioni e associazioni di professionisti impegnati nel campo delle staminali hanno preso una posizione chiara e forte contro tale fenomeno.

Esaminando i termini del dibattito e i documenti emanati a livello internazionale, risulta largamente riconosciuto e condiviso che un approccio utile per contrastare il mercato del turismo delle staminali deve comprendere l'educazione dei pazienti, dei *caregiver* e del pubblico in generale sulle evidenze della ricerca scientifica, il processo di traslazione clinica e i pericoli connessi all'utilizzo di trattamenti non provati.

A livello mondiale, alcune organizzazioni hanno scelto di investire nell'educazione del pubblico con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza generale sul significato che oggi assume la ricerca con le staminali: esempi di questo impegno sono il sito web della Società Internazionale per la Ricerca sulle Cellule Staminali (ISSCR) "A Closer Look

³⁵³ Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH et al. *Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD*, N Engl J Med, 2017, 376:1047-1053.

³⁵⁴ Caulfield T, McGuire A, *Athletes' Use of Unproven Stem Cell Therapies: Adding to Inappropriate Media Hype?* Molecular Therapy, 2012, 20(9):1656-1658.

³⁵⁵ Matthew D Li, Harold Atkins, and Tania Bubela, *The global landscape of stem cell clinical trials*, Regenerative Medicine, 2014, 9:1, 27-39.

³⁵⁶ Zarzeczny, Amy et al., *Professional Regulation: A Potentially Valuable Tool in Responding to "Stem Cell Tourism"*, Stem Cell Reports, 2014, Volume 3, Issue 3, 379 – 384.

at Stem Cells”³⁵⁷, l’“Australian Stem Cell Handbook”³⁵⁸ della Società australiana Stem Cell Australia e il già citato progetto EuroStemCell³⁵⁹.

Nonostante queste valide iniziative sembra però esserci ancora poca informazione fruibile a livello del pubblico e alcuni studi recenti che hanno preso in esame le risorse disponibili per i pazienti e la loro utilità come strumento per orientarsi nel complesso mercato globale delle terapie cellulari, hanno suggerito la necessità di un impegno più articolato da parte di tutti gli attori coinvolti³⁶⁰. È interessante considerare che questi studi hanno focalizzato l’attenzione soprattutto sulle informazioni messe a disposizione da parte di società scientifiche, network di ricerca e associazioni di pazienti mentre non viene effettuato un approfondimento sull’azione specifica di comunicazione e supporto da parte delle istituzioni competenti in materia di salute e protezione della salute pubblica (queste sono ad esempio in Italia il Ministero della salute, l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)).

Riteniamo invece che anche le istituzioni abbiano uno specifico mandato di informazione e tutela nei confronti del pubblico; la loro azione specifica dovrebbe essere volta a garantire trasparenza per quanto riguarda i processi decisionali e le modalità di accesso ai trattamenti innovativi e a favorire processi di educazione sulla ricerca medico-scientifica. Entrambi tali obiettivi esprimono, infatti, il valore non secondario di un impegno volto a rafforzare la fiducia nel pubblico nel processo generale e strutturato che regola la ricerca e l’innovazione.

Alcuni studi hanno indicato che i pazienti potrebbero non comprendere appieno il percorso normativo che è in atto nel loro paese e potrebbero non fidarsi delle ricerche e degli istituti di regolamentazione nazionali, ritenendoli non rispondenti alle loro esigenze oppure non tutelanti³⁶¹.

L’aspettativa sulla disponibilità di trattamenti potenzialmente curativi potrebbe essere stimolata dal clamore mediatico e dal sensazionalismo riguardo alle scoperte sulle

³⁵⁷ “A Closer Look at Stem Cells”, International Society for Stem Cell Research, <http://www.closerlookatstemcells.org/>, (Ultimo Accesso 15 maggio 2018).

³⁵⁸ “The Australian Stem Cell Handbook”, <http://www.stemcellsaustralia.edu.au/AboutUs/Document-Library/Patient-Information.aspx>, (Ultimo accesso 15 maggio 2018).

³⁵⁹ “EuroStemCell: Stem Cell Research. Uses of Stem Cells and Ethics”, www.eurostemcell.org, anche nella versione italiana <https://www.eurostemcell.org/it>, (Ultimo accesso il 28 maggio 2018).

³⁶⁰ Master Z. et al. *Stem cell tourism and public education: the missing elements*, Cell Stem Cell. 2014; Volume 15, Issue 3, 267 – 270.

³⁶¹ Rachul C. “What have I got to lose?” *An analysis of stem cell therapy patient’s blogs*. Health Law Rev. 2011; 20:5–12.

cellule staminali e rinforzata da pubblicità da parte di cliniche private e/o da testimonianze di altre persone³⁶².

Per queste ragioni le informazioni che vengono veicolate ai pazienti dovrebbero essere sempre molto attente e accurate, in particolare per quanto riguarda il processo di traslazione clinica di un nuovo farmaco evidenziando il perché nella gran parte dei casi è necessario un tempo molto lungo per sviluppare terapie con cellule staminali efficaci³⁶³.

Nonostante l'enfasi generale sulla necessità di un'informazione corretta nei confronti del pubblico, alcuni autori hanno sostenuto come l'educazione, da sola, potrebbe non essere sufficiente a frenare i pazienti dall'affidarsi a trattamenti non provati. Questo per via della debolezza di una concezione dell'individuo descritto come un «attore razionale» che, sulla base delle informazioni fattuali presentate, esegue scelte perfettamente razionali³⁶⁴. Come nota Alan Petersen, un tale modello di educazione «trascura il contesto in cui si forma l'identità e la speranza assume significato³⁶⁵». Ancora, in questo senso, ci sono studi che hanno mostrato come un'educazione realizzata attraverso la trasmissione di informazioni corrette nei confronti di genitori con atteggiamenti contro la vaccinazione, riesca ad avere un effetto scarso o nullo sulle loro scelte di non vaccinare i figli³⁶⁶.

Sebbene non ci siano analisi che abbiano esaminato in maniera approfondita la possibilità che una corretta informazione possa interferire con la disposizione dei pazienti a cercare interventi non dimostrati a base di cellule staminali, è certo che la diffusione di indicazioni corrette, in generale, potrebbe essere utile per correggere alcune convinzioni errate (ad esempio, le dichiarazioni che gli interventi sulle cellule staminali siano prive di rischi). Mentre oggi il mercato delle terapie non provate può essere almeno in parte delineato, è probabile che in futuro la linea di confine diventi sempre più sfumata, mano a mano che la ricerca entrerà nelle fasi cliniche³⁶⁷; il confine tra

³⁶² Alcuni esempi di tali cliniche sono visibili su <https://stemgenex.com/>; <http://usstemcellclinic.com/>, quest'ultima struttura nel mese di maggio 2018 ha ricevuto un'ingiunzione da parte della FDA, <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm607257.htm>. (Ultimo accesso 28 maggio 2018).

³⁶³ Z. Master, A. Zarzecny, C. Rachul, T. Caulfield, J. Law Med. Ethics, 41 (2013), pp. 254-268.

³⁶⁴ Petersen, A., Seear, K. and Munsie, M. *Therapeutic journeys: the hopeful travails of stem cell tourists*. *Sociol Health Illn.* 2014; 36: 670-685.

³⁶⁵ A. Petersen, K. Seear, M. Munsie *Sociol. Health Illn.* (2013), 10.1111/1467-9566.12092.

³⁶⁶ Moreira, T. and Palladino, P. (2005), *Between truth and hope: on Parkinson's disease, neurotransplantation and the production of the 'self'*, *History of the Human Sciences*, 2005; 18, 3, 55-82.

³⁶⁷ Master, Zubin et al. *Cell Stem Cell*, (2014) Volume 15, Issue 3, 267 – 270.

sperimentazione non conclusa ma regolamentata ed interventi praticati ma privi di evidenze scientifiche potrebbe rendere sempre più difficile per i pazienti navigare nel panorama delle terapie cellulari ininnovative.

Sulla base di queste considerazioni, abbiamo scelto di realizzare uno studio pilota su un campione di popolazione italiano, rappresentato da non specialisti nel campo della medicina, con l'obiettivo di valutare il grado di conoscenza del processo regolamentato che porta allo sviluppo di un nuovo farmaco o trattamento, la percezione circa il diritto personale di utilizzare trattamenti non autorizzati e la fiducia nei confronti delle istituzioni e/o delle autorità di regolazione.

Siamo partiti dal quesito su quanta e quale informazione fosse oggi disponibile in Italia sul tema delle cellule staminali e su quale fosse la percezione del pubblico circa il diritto ad utilizzare trattamenti non provati. I risultati dello studio pilota, che saranno di seguito illustrati, potranno costituire la base per ulteriori indagini conoscitive e stimolare una riflessione sul significato che una adeguata informazione sul tema delle terapie cellulari assume oggi in termini di etica della ricerca e di tutela della salute pubblica.

4.2 Materiali e metodi

È stata condotta un'analisi preliminare della letteratura scientifica mediante i motori di ricerca PUBMED e MEDLINE per individuare la presenza di studi che avessero a tema la conoscenza della popolazione generale riguardo alla regolamentazione del processo di sperimentazione clinica di un nuovo farmaco o trattamento, con particolare riferimento alle informazioni e opinioni su terapie a base di cellule staminali (le parole chiave utilizzate sono state "stem cells"; "unproven therapies" "public perception"; "clinical research"; la ricerca è stata realizzata utilizzando l'arco temporale gennaio 2007– aprile 2016).

Dai risultati della ricerca sono emerse un numero di indagini conoscitive rivolte ai professionisti del settore e studi più generici su alcuni aspetti etici inerenti al tema di riferimento, come la disposizione verso l'utilizzo di cellule staminali embrionali. Nessuno dei questionari validati disponibili in letteratura rispondeva agli obiettivi specifici della nostra indagine, perché non affrontava i quesiti riguardanti

l'informazione, la fiducia e la consapevolezza. Si è quindi scelto di condurre uno studio pilota utilizzando come strumento un questionario costruito ex-novo secondo la metodologia del "gruppo di lavoro di esperti"³⁶⁸. È stato costituito un gruppo di lavoro cui hanno partecipato un oncologo, un bioeticista, un biostatistico, un filosofo morale, una psicologa e un esperto delle professioni sanitarie e attraverso due brain-storming sono stati discussi i temi ritenuti essenziali ai fini dell'indagine. Il materiale emerso nel corso degli incontri è stato suddiviso in tre blocchi concettuali rappresentanti i seguenti temi: 1) informazione del pubblico sul processo di sperimentazione di un nuovo farmaco o trattamento; 2) informazione specifica su trattamenti a base di cellule staminali; 3) fiducia generale negli organismi e istituzioni italiane deputate al controllo e alla regolamentazione del processo di sperimentazione. Per ognuno di questi blocchi tematici sono state formalizzate circa 20 domande. Le domande erano tutte chiuse a scelta multipla o con scala ad intervallo Likert³⁶⁹. In una fase successiva, a tutti gli esperti è stato richiesto di valutare ciascuna domanda esprimendo un parere sull'essenzialità rispetto al blocco tematico, sulla comprensibilità e sulla chiarezza espositiva. Sulla base dei punteggi così ottenuti per ciascuna domanda, sono state selezionate le 16 domande con i punteggi maggiori: 6 inerenti la conoscenza del processo di sperimentazione di un nuovo farmaco; 4 sui trattamenti a base di cellule staminali e 6 sul grado di fiducia nelle Istituzioni di regolazione. Queste domande sono andate a costituire la parte specifica del questionario realizzato per lo studio. Sono state poi aggiunte 5 domande, in una sezione speciale, necessarie per la descrizione e la stratificazione della popolazione intervistata (in base a sesso, età, titolo di studio, professione e posizione di paziente o accompagnatore di un paziente presso l'ospedale). Come campione di riferimento è stato scelto il pubblico afferente all'area ambulatoriale del Policlinico Universitario Campus Bio-medico di Roma. Non è stata richiesta l'approvazione di un Comitato etico per lo studio perché non necessaria essendo uno studio osservazionale. È stata chiesta l'autorizzazione della Direzione generale del Policlinico UCBM per la somministrazione del questionario e questa è stata concessa. Il questionario, strutturato

³⁶⁸ Metodologia suggerita in https://iriss.stanford.edu/sites/default/files/questionnaire_design_1.pdf, (Ultimo accesso 28 maggio 2018).

³⁶⁹ Tale tecnica consiste principalmente nel mettere a punto un certo numero di affermazioni (tecnicamente definite item) che esprimono un atteggiamento positivo e negativo rispetto ad uno specifico oggetto. La somma di tali giudizi tenderà a delineare in modo ragionevolmente preciso l'atteggiamento del soggetto nei confronti dell'oggetto. Per ogni item si presenta una scala di accordo/disaccordo, generalmente a 5 o 7 modalità. https://it.wikipedia.org/wiki/Scala_Likert (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

e a risposta multipla, è stato somministrato direttamente dallo sperimentatore a 300 tra pazienti e accompagnatori selezionati in modo casuale tra la popolazione in attesa di eseguire l'accettazione ambulatoriale. A ognuno è stata spiegata la finalità della ricerca ed è stato chiesto di riconsegnare il questionario compilato in un apposito box. Il questionario era anonimo e il tempo di compilazione stimato era di circa 4 minuti. Ogni persona poteva smettere di compilare il questionario in qualunque momento. I dati estrapolati dai questionari riconsegnati sono stati inseriti in un database elettronico costruito specificatamente per la raccolta e sono stati controllati, elaborati e analizzati attraverso il pacchetto statistico SPSS v24 ©. È stata condotta una prima analisi descrittiva per ogni singolo item e di seguito si è proceduto a verificare la presenza di correlazioni tra le risposte dei vari item. Trattandosi di variabili di tipo non parametrico, i confronti sono stati fatti usando il test del chi quadrato. Sono state considerate statisticamente significative le differenze con $P < 0.05$.

4.3 Risultati

Nell'apposito box di riconsegna sono stati restituiti 219 questionari. Da una prima analisi descrittiva è emerso che le variabili della sezione generale individuate per possibili controlli o stratificazioni non mostravano distribuzioni atipiche eccetto il titolo di studio (67.1% del campione possiede diploma di scuola superiore). Dal confronto delle singole domande della sezione speciale con quelle della sezione generale, non sono emerse differenze statisticamente significative nelle stratificazioni associate, infatti il gruppo intervistato è risultato omogeneo per età e per sesso. Per tale motivo i confronti tra le domande della sezione generale sono stati esaminati senza stratificazioni.

Il 78% del campione mostra di sapere cosa è una sperimentazione clinica, rispondendo che si tratta di uno studio autorizzato dalle Istituzioni sanitarie e/o dagli organismi deputati (Fig.1). Il 74% risponde correttamente che un farmaco in via di sperimentazione può essere somministrato sull'uomo (Fig.2) e il 52% mostra di sapere che la sperimentazione di un nuovo farmaco o trattamento dura in media da 7 a 10 anni (Fig.3).

Fig.1

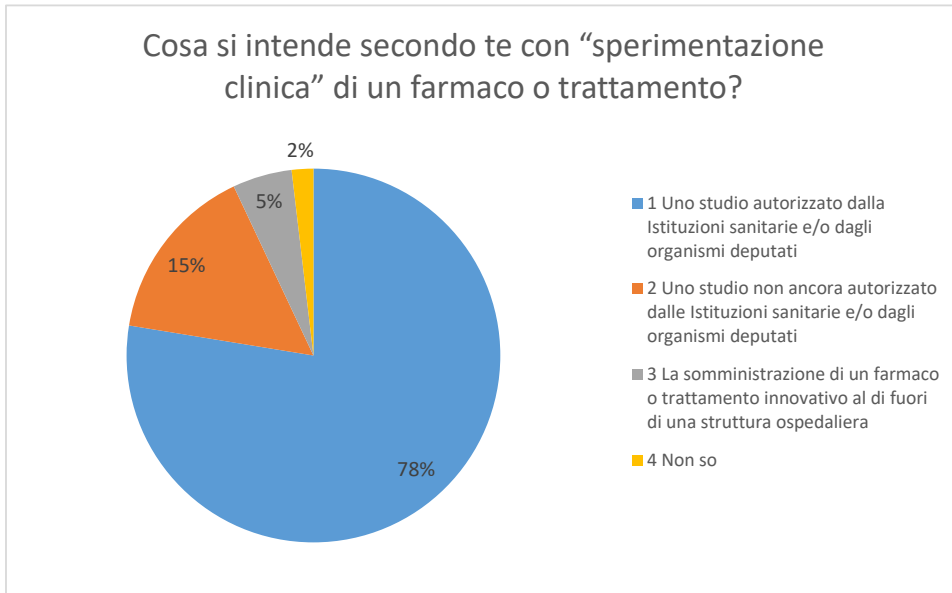


Fig.2

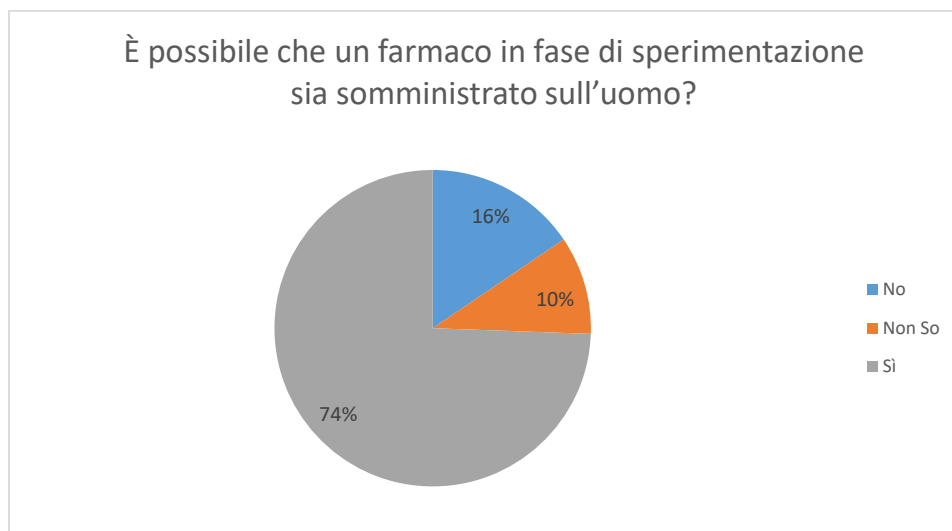
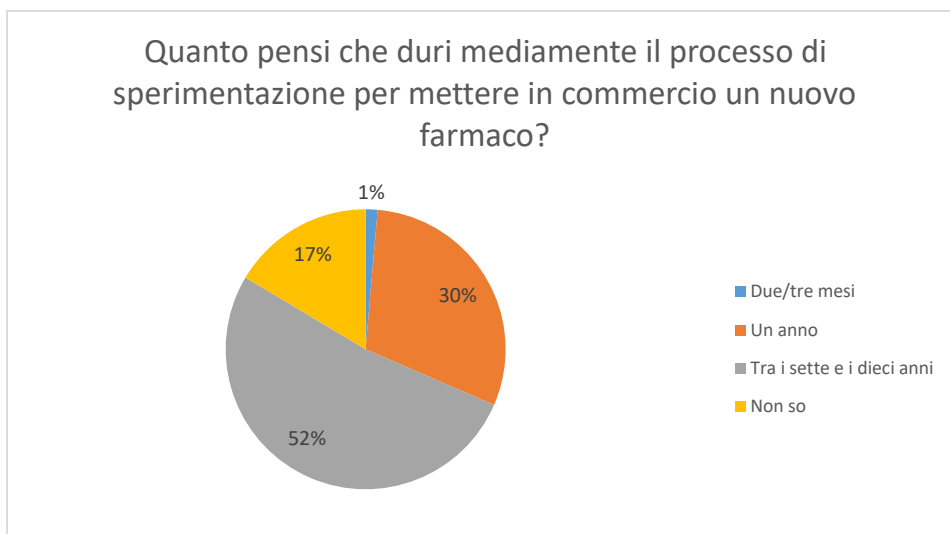
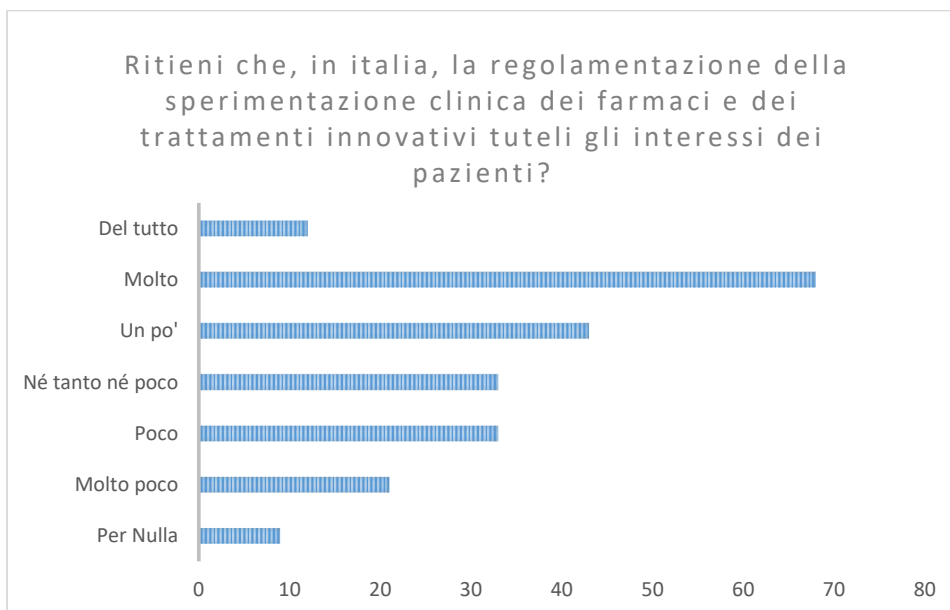


Fig.3



Queste domande sulla conoscenza del processo di sperimentazione sono correlate positivamente con la percezione della tutela degli interessi dei pazienti (distribuzione nella Fig.4): infatti chi risponde correttamente alle domande sulla conoscenza del processo di sperimentazione, ha molta più fiducia che la regolamentazione tuteli gli interessi dei pazienti rispetto a chi non ha conoscenza del processo di sperimentazione ($P < 0.05$).

Fig. 4



Alla domanda su cosa sia l'uso compassionevole di un farmaco, solo il 33,3% del campione risponde correttamente (Fig. 5) e solo il 17% risponde affermando che l'uso compassionevole è possibile in Italia (Fig.6).

Fig.5

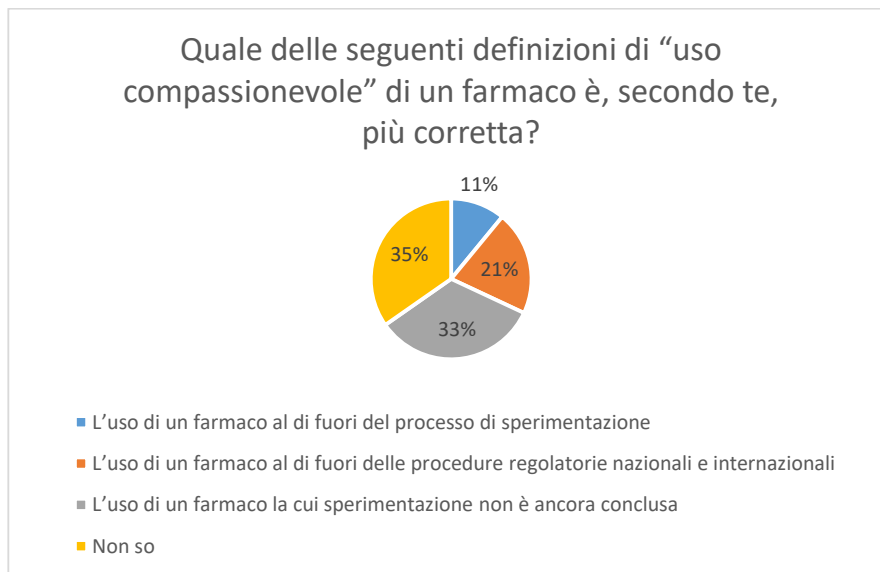
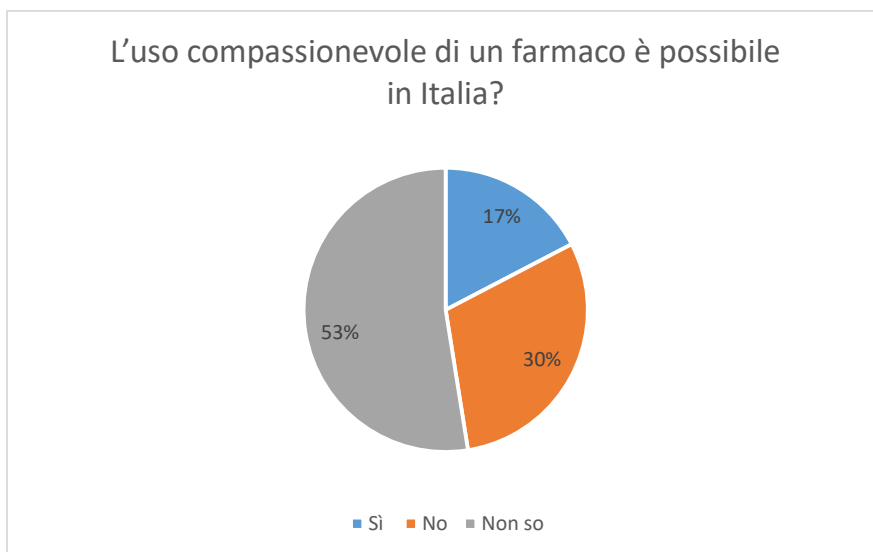
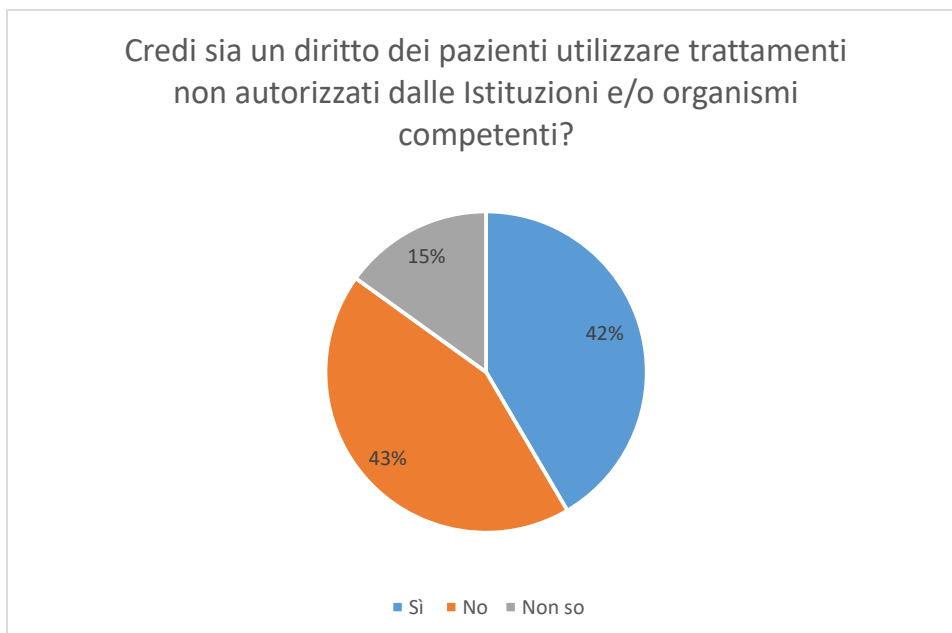


Fig.6



Alla domanda “Credi che sia un diritto dei pazienti utilizzare trattamenti non autorizzati dalle istituzioni e/o organismi competenti” il 43% del campione risponde no, il 42% si e il 15% non so (Fig 7).

Fig.7



Il 96% del campione risponde di aver sentito parlare di trattamenti a base di cellule staminali (Fig. 8) ma alla domanda sulla possibilità di utilizzare, in Italia, tali trattamenti, invece, le risposte si distribuiscono omogeneamente (37% si; 29% no; 34% non so) (Fig. 9). Alla domanda sulla quantità di patologie per le quali cellule staminali si sono dimostrate efficaci il 43,4% risponde non so, il 22,8% risponde più di 100 patologie e il 33,8% risponde un numero molto piccolo di patologie.

Fig.8

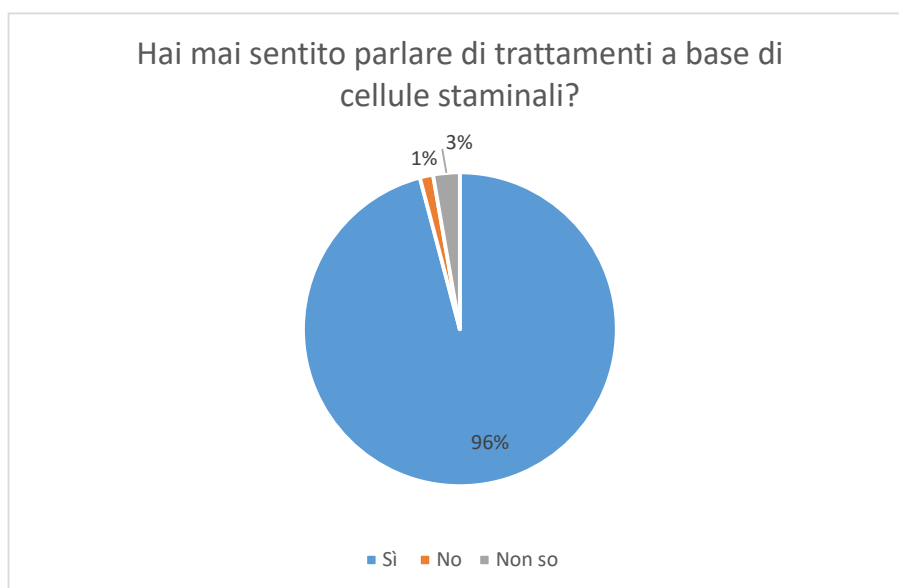
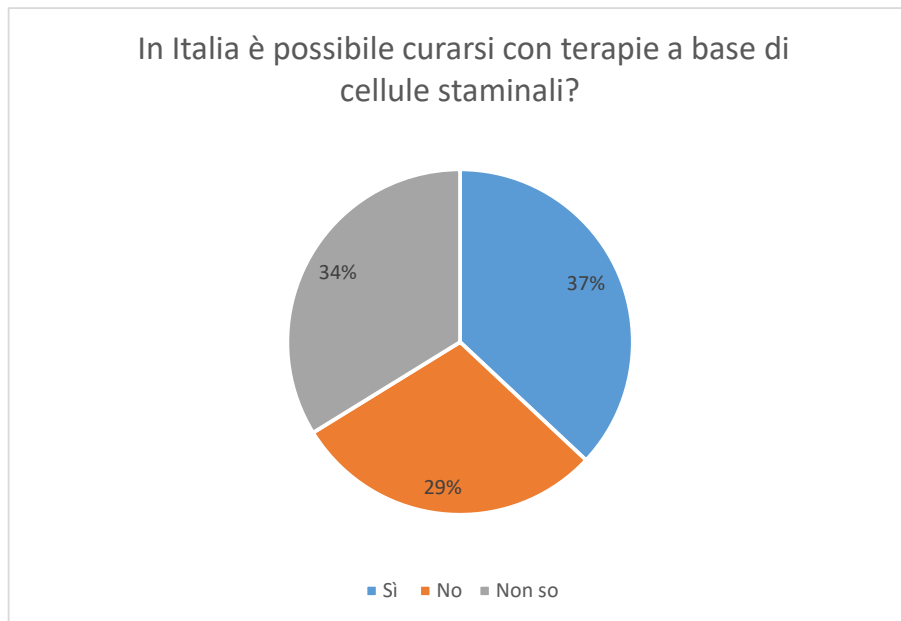


Fig. 9

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.



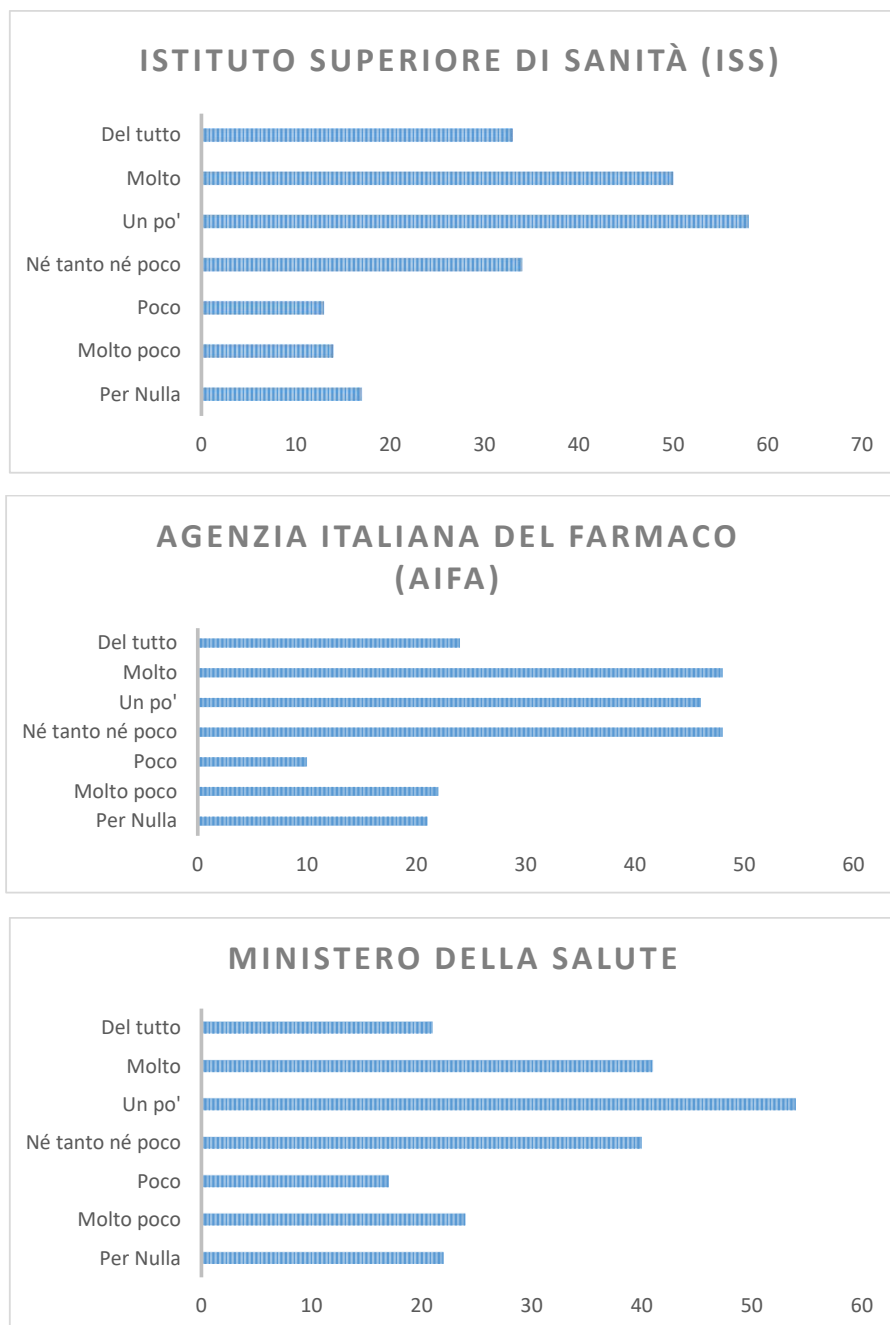
Il 72.6% del campione dichiara di aver sentito di pazienti che si recano all'estero per sottoporsi a trattamenti a base di cellule staminali non autorizzati in Italia (Fig. 10).

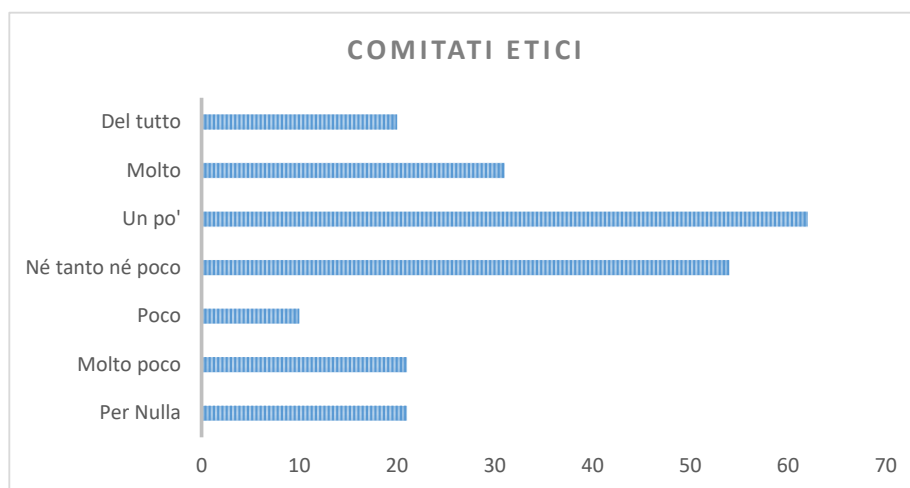
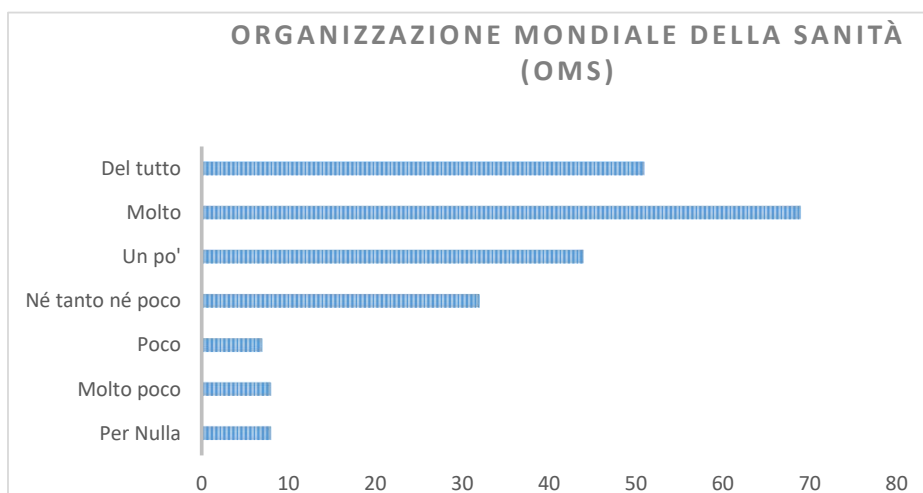
Le risposte positive sulla fiducia nelle Istituzioni deputate all'attività di regolamentazione sono pari a: AIFA 69%; Ministero della salute 64%; ISS 76%; OMS 87%; Comitati Etici 68% (distribuzione nella Fig. 11); inoltre incrociando questi risultati con chi ha fiducia che la regolamentazione del processo tuteli gli interessi dei pazienti (Fig. 4) rispetto a chi non ne ha si evidenzia una correlazione statisticamente significativa ($P < 0.05$).

Fig. 10



Fig. 11 (Domanda: “dai un voto da -3 a +3 (-3 = nessuna fiducia +3 = grande fiducia) per esprimere il tuo grado di fiducia nell’attività di regolamentazione della sperimentazione clinica delle seguenti istituzioni e organismi”).





4.4 Discussione

I risultati presentati mostrano che il campione di riferimento ha una buona³⁷⁰ conoscenza generale del percorso regolamentato di sperimentazione dei farmaci: sono infatti significativamente corrette le risposte alle domande su questa area tematica ad eccezione di quelle sul concetto di “uso compassionevole” (cfr. Fig. 1; Fig. 2; Fig. 3; Fig. 5; Fig. 6). Data la correlazione tra tali risposte e quelle sulla percezione della tutela dei pazienti da parte delle istituzioni (cfr. Fig. 4), si potrebbe ritenere che una buona informazione aumenti il grado di fiducia nelle persone.

³⁷⁰ Intendiamo qui «buona» in relazione alla significatività della risposta.

La definizione di “uso compassionevole”³⁷¹ è poco nota alla popolazione in esame, e questo suggerisce che, relativamente a questo aspetto, l’informazione generale sulle modalità di accesso a trattamenti sperimentali potrebbe essere migliorata in modo tale da rafforzare la consapevolezza sull’esistenza di un percorso strutturato i cui criteri di regolamentazione vengono stabiliti a livello della comunità scientifica e delle istituzioni competenti.

La domanda sul diritto a utilizzare trattamenti non autorizzati³⁷² (cfr. Fig. 7) ci permette di osservare che la popolazione interpellata si distribuisce omogeneamente tra coloro che credono sia un diritto utilizzare *terapie* al di fuori di una regolamentazione e coloro che ritengono il contrario.

La percezione di tale presunto “diritto” appare indipendente dall’informazione e anche dalla fiducia verso le istituzioni: una corretta informazione, infatti, non sembrerebbe influenzare in alcun modo questa opinione, confermando i risultati di alcuni studi (cfr. in particolare Petersen A. et. al.³⁷³) che hanno evidenziato come l’educazione delle persone nel campo della scienza medica non abbia come effetto diretto ed immediato, da parte di queste, la realizzazione della scelta terapeutica migliore, cioè quella fondata sull’analisi delle evidenze scientifiche. Questo dato potrebbe suggerire che il modello cognitivo utile per interpretare le valutazioni degli individui in un contesto di malattia, dove sono in gioco differenti dimensioni e valori collegati all’identità del singolo e alla sua vulnerabilità, sia più articolato di quello che suppone l’individuo quale “attore razionale”³⁷⁴. Tale considerazione, che vogliamo approfondire in futuro con ulteriori analisi, appare rilevante anche in relazione allo sviluppo di politiche adeguate di promozione della salute rivolte al cittadino.

³⁷¹ Per “uso compassionevole” si intende “la fornitura a titolo gratuito da parte dell’Azienda farmaceutica di: 1) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente; 2) medicinali provvisti dell’autorizzazione all’immissione in commercio, ai sensi dell’art. 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; 3) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale”, D.M. 7 settembre 2017, *ibidem*, Art 1.

³⁷² Per una definizione di trattamenti non provati/non autorizzati cfr. Dominici M, Nichols K, Srivastava A, Weiss DJ, Eldridge P, Cuende N, Deans RJ, Rasko JE, Levine AD, Turner L, Griffin DL, O’Donnell L, Forte M, Mason C, Wagena E, Janssen W, Nordon R, Wall D, Ho HN, Ruiz MA, Wilton S, Horwitz EM, Gunter KC; 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy. *Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective*. *Cytotherapy*. 2015;17:1663–6, traduzione italiana a cura di Filippo Rossignoli.

³⁷³ Petersen, A., Seear, K. and Munsie, M. *Therapeutic journeys: the hopeful travails of stem cell tourists*. *Social Health Illn*. 2014; 36: 670-685.

³⁷⁴ *Ibidem*.

Comprendere quali siano tutti gli elementi che contribuiscono allo sviluppo delle scelte e che possono avere un impatto sul comportamento degli individui è, infatti, un fattore essenziale se l'obiettivo è sviluppare efficaci sistemi di promozione della salute pubblica e di tutela del paziente vulnerabile.

Nel prosieguo di questo studio sarà utile approfondire se, rispondendo alla specifica domanda sul diritto ad utilizzare trattamenti non autorizzati, gli intervistati abbiano in effetti inteso un diritto di accesso all'uso compassionevole - su cui non sembrano avere sufficienti informazioni (cfr. Fig. 5 e Fig. 6) - oppure un diritto generale a provare sul proprio corpo qualsiasi trattamento, a prescindere dal fatto che questo si situi all'interno oppure al di fuori di un percorso condiviso e regolamentato.

Se fosse vera la seconda ipotesi, la valutazione espressa dalle persone intervistate si collocherebbe proprio nella direzione verso cui tendono i movimenti del "diritto di provare" (i cosiddetti movimenti del Right To Try (RTT)) e cioè nella direzione di una concezione che non ritiene più necessaria o sostenibile la posizione di filtro delle autorità di regolazione nell'ambito dell'utilizzo del consumo di prodotti della salute.

Come è stato osservato, nonostante le forti critiche e le opposizioni degli esperti a livello legale, scientifico e bioetico, tali movimenti sono diventati estremamente popolari tra i legislatori e i cittadini e, questi ultimi in particolare, spesso non sono neppure consapevoli del fatto che, nella grande maggioranza dei casi, i risultati delle presunte terapie che essi difendono, sono deludenti e possono causare danni piuttosto che portare benefici. I sostenitori del "diritto di provare", in particolare negli Stati Uniti, sostengono che l'ultima parola sul fatto che sia *ragionevole* provare un farmaco sperimentale dovrebbe essere sempre dei pazienti e dei loro medici piuttosto che dei funzionari di qualche autorità pubblica o dei comitati etici, dimostrando così che il «contratto sociale» che dovrebbe esistere tra le parti sia in qualche modo incrinato.

Come hanno affermato gli esperti della Commissione Lancet, di cui si è discusso nelle precedenti sezioni di questo lavoro, nel suo complesso, il campo della medicina rigenerativa dovrebbe essere riconsiderato con attenzione, in direzione di una maggiore coesione da parte di tutti gli attori sociali coinvolti nei processi di ricerca e di sviluppo e di una riforma radicale del modo in cui le terapie sperimentali vengono studiate, perché

la credibilità di questa scienza è «minacciata da pratiche di scarsa qualità, speranze non realistiche, modelli di finanziamento poco chiari e cliniche private senza scrupoli»³⁷⁵.

Gli studi poco controllati e le cliniche scarsamente regolamentate sono cresciuti fino a delineare un importante problema etico, legale e di salute pubblica mentre sul lato dello sviluppo di terapie efficaci, le terapie cellulari e geniche sono ancora in una fase iniziale del loro percorso *from bench to bedside*. Per garantire un processo di sviluppo responsabile ed etico appare dunque necessario rafforzare, a tutti i livelli, l'impegno volto ad assicurare una scrupolosa condotta di ricerca ma anche a consolidare il senso di mutualità tra pubblico e scienziati; bisogna cioè che sia alimentata la percezione di un progetto comune che ha come obiettivo primario il benessere delle persone.

Gli scienziati devono dimostrare di poter essere considerati affidabili e questo richiede competenza e pratiche orientate a realizzare una buona scienza; richiede anche apertura e trasparenza, il che significa in primo luogo che siano sempre resi accessibili agli altri ricercatori e al pubblico sia i risultati favorevoli che gli insuccessi della ricerca.

La comunità scientifica, nel suo complesso, deve assumersi la responsabilità di fornire un resoconto accurato e pubblicamente disponibile dello stato della scienza, contribuendo così a costruire e fortificare la relazione di fiducia.

Solo un contratto sociale saldo, edificato a partire da una dimensione fiduciaria, può rappresentare la cornice di riferimento necessaria all'interno della quale viene garantita la tutela del cittadino vulnerabile; solo all'interno di relazioni fondate su un'etica della responsabilità il paziente potrà trovare lo spazio adeguato per compiere le proprie scelte, agendo non come «un attore isolato e razionale», ma come una persona inserita in un contesto relazionale di cura, all'interno del quale viene incoraggiata la sua autodeterminazione attraverso un sostegno strutturato.

Un contratto di questo tipo non si fonda su norme e presupposti legalistici, seppure si costruisce sullo sfondo di un quadro normativo ordinato, ma si contraddistingue per un'etica relazionale di cura che viene posta in atto sia all'interno della relazione tra medico e paziente, sia in quella più generale tra cittadino e istituzioni di riferimento.

Nel campione del nostro studio pilota, la fiducia nei confronti delle istituzioni competenti e della loro azione di tutela verso i pazienti assume valori positivi (cfr. Fig.

³⁷⁵ Commissione Lancet, *ibidem*.

11) ciononostante, una persona su due sembra voler conservare il diritto ad avere l'ultima parola sulla scelta dei trattamenti.

Tale dato sembra confermare quanto sostenuto dal sociologo della scienza Massimiano Bucchi, il quale ha affermato come oggi non sia il vento della disinformazione e dell'anti-scientismo a portare le persone ad assumere posizioni di opposizione alla scienza, per esempio quelle contro i vaccini, ma piuttosto un vento più trasversale: « [...] è un vento che ci parla di una più profonda trasformazione delle concezioni di salute e di cura, in cui il controllo e la plasmazione del proprio corpo e del proprio benessere sono ricondotti in misura crescente nel raggio delle scelte individuali e c'è una tendenza perfino più generale che corre sotto questi atteggiamenti: è il crollo del senso di comunità, ovvero della disponibilità a delegare ad altri alcune decisioni in nome dell'interesse collettivo e nella fiducia che tale interesse collettivo sia anche il nostro³⁷⁶».

Quando si parla di diritti è facile osservare che, nel linguaggio comune, la terminologia scientifica spesso viene applicata approssimativamente e, nel caso delle terapie sperimentali, esiste sicuramente una sovrapposizione di significati tra concetti e definizioni quali “uso compassionevole”, “trattamenti non autorizzati” e/o “trattamenti non provati”. Oltre al problema del significato, la percezione del diritto ad utilizzare trattamenti non provati implica anche dimensioni emotive, quali ad esempio la disperazione e la speranza. Alcuni autori hanno sostenuto che la speranza, in particolare, nel contesto dei trattamenti a base di cellule staminali, assume una valenza piuttosto ambigua. Essa rappresenta in generale una preziosa risorsa per orientare le azioni attuali verso risultati futuri, eppure coloro che intraprendono viaggi medici definiti proprio «turismo della speranza» si trovano a navigare tra regimi di verità e regimi di speranza in territori incerti all'interno dei quali possono emergere comportamenti dalle conseguenze anche molto dannose³⁷⁷.

Nello spazio della malattia, che è un luogo di vulnerabilità estremamente difficile da definire, la speranza si configura come un elemento cruciale per l'identità degli individui

³⁷⁶ M. Bucchi, I vaccini, “L'informazione e il senso di comunità. Perché prevale la logica di: il vaccino è mio e me lo gestisco io”, Corriere del Veneto, 23 ottobre 2016, http://bucchi.soc.unitn.it/membri_del_dipartimento/pagine_personalibucchi/articoli/2016_vaccini.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

³⁷⁷ Moreira, T. and Palladino, P. *Between truth and hope: on Parkinson's disease, neurotransplantation and the production of the 'self'*, History of the Human Sciences. 2005;18, 3:55–82.

quali agenti attivi che posseggono ancora un qualche potere residuo per controllare il loro futuro. Molti tra i pazienti che si affidano a trattamenti non provati e cosiddetti sperimentali non si aspettano miracoli, ma piuttosto piccoli e per loro significativi miglioramenti³⁷⁸. Per questa ragione, un approccio che cerchi di proteggere i pazienti semplicemente rendendoli edotti sui rischi fisici delle terapie non regolamentate, rappresenta una forma molto limitata di prevenzione che potrebbe, infine, rivelarsi insufficiente perché non tiene in conto il contesto in cui si forma l'identità del malato e in cui la speranza assume significato.

Ulteriori ricerche sul ruolo della speranza nel contesto dinamico del turismo medico potrebbero dare indicazioni importanti ed evitare che i pazienti vengano concepiti unilateralmente come soggetti inconsapevoli o incuranti dei rischi.

Nell'evoluzione del presente studio pilota, si potrà meglio indagare, inoltre, il significato che il diritto a provare trattamenti non autorizzati assume nel contesto del nostro paese; in che misura esso sia legato ad un sentimento di speranza e/o ad una tendenza ad assumere su di sé le scelte più importanti; in che misura sia già diffusamente presente o potrebbe crescere e radicarsi nelle coscienze e nei sentimenti identitari delle persone.

Esaminando, nello specifico, la conoscenza sulle terapie a base di staminali, abbiamo osservato che il campione di riferimento non ha una buona conoscenza di come queste siano regolamentate in Italia né sulle reali possibilità di utilizzo di trattamenti sperimentali, sebbene la grande maggioranza degli intervistati abbia dichiarato di aver sentito parlare dell'argomento (cfr. Fig. 8; Fig. 9; Fig. 10).

Il dato che una persona su tre mostri di non sapere che in Italia è possibile utilizzare trattamenti a base di cellule staminali potrebbe contribuire a ingenerare quell'equivoco sopra menzionato e implicito nei movimenti del "diritto a provare" e cioè che lo Stato non contempli la possibilità di impiego di trattamenti innovativi in circostanze specifiche. L'informazione, in questo senso, dovrebbe essere sicuramente ampliata e gestita in maniera responsabile e trasparente, per evitare che i pazienti si trovino senza supporto, nel panorama complessivo dell'offerta privata, a ricercare cure salvavita in momenti di difficoltà. Sia le strutture ospedaliere che le istituzioni competenti in materia di salute, insieme ai medici di riferimento e alle associazioni di pazienti, dovrebbero

³⁷⁸ Peterson A. 2013, 2014, op.cit.

agire consapevolmente, in maniera coordinata e programmata, per colmare il vuoto di «informazione istituzionale» intesa come luogo di riferimento autorevole dove è possibile attingere per acquisire informazioni e formare le proprie scelte.

Nella nostra analisi delle risposte al questionario, non sono state riportate e analizzate qui le risposte relative a quattro domande, in quanto risultano prive di correlazioni e significatività statistica. Le domande in questione riguardano: 1) la definizione di terapia “scientificamente sperimentata e validata”; 2) il grado di accordo con l’affermazione “una scelta terapeutica deve essere preventivamente e scientificamente sperimentata e validata”; 3) la fiducia nelle informazioni che le istituzioni trasmettono circa la sperimentazione di terapie a base di cellule staminali; 4) l’accordo con l’affermazione che *“solo dopo la verifica scientifica, secondo procedure regolatorie nazionali, che produce il riconoscimento dell’efficacia di una cura, il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può essere chiamato ad accollarsene il costo”* (l’affermazione è tratta dalla sentenza della Corte Costituzionale n. 274 del 2014 sul Caso Stamina). Riteniamo che tali domande siano state formulate in modo da risultare eccessivamente complesse e di difficile interpretazione, fattore che ha rappresentato sicuramente un elemento di criticità dello studio.

È interessante, infine, notare come il 72% del campione risponda di aver sentito parlare di persone che si recano all’estero per sottoporsi a trattamenti non autorizzati in Italia (cfr. Fig.10), una percentuale molto alta considerata la dimensione del campione. Non possiamo affermare se il “sentito dire” si riferisca qui a una conoscenza diretta e personale oppure a una generica informazione appresa attraverso i media, ma ci sembra una questione importante da approfondire in futuro.

Conclusioni

Il campo della medicina rigenerativa è forse una delle aree più attuali della bioscienza contemporanea e gli importanti sviluppi avvenuti nelle ultime decadi, nel campo delle conoscenze della biologia e nella dimensione del potere della tecnologia, hanno sollevato e reso impellente la considerazione di numerose questioni etiche.

In questo lavoro sono state analizzate, in particolare, le problematiche relative alla traslazione clinica dei prodotti a base di cellule e la crescente offerta privata, direttamente al consumatore, di terapie non provate. Lo sviluppo di terapie cellulari

innovative, connesso ad una sempre più profonda conoscenza della biologia delle cellule staminali, ha rappresentato per molti un cambiamento del modello di ricerca e sviluppo di medicinali in grado di modificare radicalmente la pratica medica. Il sensazionalismo del potenziale clinico della medicina rigenerativa ha avuto un grande impatto sia a livello della comunità scientifica che del discorso pubblico: negli ultimi anni si è insistito così tanto sulla promessa terapeutica delle cellule staminali, che alcune aziende private hanno iniziato a vendere terapie cellulari ai pazienti prima ancora che queste fossero state testate in modo rigoroso, sfruttando un mercato in cui esisteva, di fatto, una domanda.

Negli Stati Uniti questo fenomeno si è sviluppato in modo particolare e vi sono numerosi casi di cronaca di persone gravemente danneggiate da infusioni di cellule staminali avvenute in cliniche private al di fuori del controllo dell'agenzia di regolazione dei farmaci, la Food and Drug Administration (FDA).

Lo studio pilota oggetto di questo lavoro è stato sviluppato a partire dalla considerazione che il cittadino-paziente che si trova in condizione di vulnerabilità, per via della propria condizione di malattia, dovrebbe essere sostenuto nel proprio percorso di scelta terapeutica, soprattutto nei casi in cui abbia già esaurito tutte le opzioni terapeutiche disponibili e non dovrebbe mai essere lasciato solo in un mercato libero di presunte terapie. Il concetto di "vulnerabilità" è stato recentemente rivalutato all'interno della riflessione bioetica e sta contribuendo allo sviluppo di nuovi modelli in particolare riguardo le dimensioni etiche della medicina e dell'assistenza sanitaria.

Qui abbiamo proposto l'idea che la vulnerabilità, come dimensione antropologica, rappresenti una condizione fondamentale dell'umano, al contrario dell'autonomia assoluta (che non va confusa con il diritto all'autodeterminazione) che ne rappresenta invece un attributo d'eccezione e che solo una rinnovata etica della responsabilità e della cura sia in grado di rispondere adeguatamente ai bisogni del cittadino e/o del paziente nell'era della biotecnologia (oggi si parla di biotecnologia 4.0).

Non molti anni fa, l'Italia è stata lo scenario di un caso di cronaca che ha avuto una eco mondiale, il caso Stamina, una vicenda intricata in cui l'opinione pubblica e i pazienti si sono contrapposti fortemente allo Stato, nella richiesta di accesso ad un trattamento a base di cellule staminali considerato dalla comunità scientifica del tutto privo di evidenze e credibilità. Di fatto, quello che si è verificato nel nostro tessuto sociale, nel corso dei tre anni in cui si è dibattuto della vicenda Stamina, è stato un vero

e proprio corto circuito istituzionale e mediatico. Il caso è emblematico nel mostrare quanto sia importante definire precise competenze regolative e condotte etiche nel contesto di una medicina innovativa in grado di manipolare cellule e geni in maniera sempre più sofisticata e favorire, inoltre, una rappresentazione che non ne distorca il significato che già a monte è ricco di complesse sfaccettature.

Gli argomenti che furono utilizzati dai sostenitori del caso Stamina, a favore dell'accesso ad un trattamento cosiddetto sperimentale, possono essere tuttavia considerati come indicatori di una velata (crescente?) visione di fondo del rapporto tra paziente e innovazione in biomedicina. L'immaginario morale che supporta tale visione, ruota intorno al diritto di giurisdizione di ciascun individuo sul proprio corpo, che, come è stato osservato, può estendersi anche fino a comprendere un completo diritto di auto-medicazione («self-medicalization»).

In questo senso, la relazione tra paziente e medico si svuota di significato e la scelta è tesa ad escludere la mediazione della comunità scientifica, cioè quel luogo dove la conoscenza medica viene prodotta e intersoggettivamente validata. Viene esclusa altresì l'interferenza delle istituzioni pubbliche di regolazione che hanno il compito di stabilire le norme e controllare lo sviluppo e la produzione dei prodotti medicinali, a tutela dei pazienti. Si tratta di una concezione molto radicale della libertà di cura che rifiuta ogni interferenza scientifica e regolativa sull'autonomia dell'individuo.

Ognuno dei cosiddetti diritti sul corpo può avere diverse giustificazioni e implicazioni che richiedono una specifica valutazione etica e legale: in questo ambito, nell'immediato futuro, ci sarà sicuramente molto spazio per indagini ed approfondimenti (cfr. Palumbo R. et al., 2016) e ci sarà, inoltre, spazio per approfondire la relazione esistente tra l'emergere di tali diritti ed il crollo del «senso di comunità» cui è stato accennato come una tendenza a non voler delegare ad altri le decisioni nell'ambito della salute delineando così, di fatto, una frattura nel contratto sociale.

Il campione della nostra indagine mostra una buona conoscenza generale del processo di sperimentazione di nuovi farmaci e una buona fiducia nelle istituzioni preposte al controllo. Mostra invece una scarsa conoscenza sulla regolamentazione dei trattamenti innovativi a base di staminali: in questo campo, probabilmente, accanto ad una sovraesposizione mediatica, non c'è stata una sufficiente comunicazione istituzionale.

Questo dato potrebbe rappresentare uno stimolo allo sviluppo di specifiche azioni realizzate con l'obiettivo di aumentare nella popolazione la consapevolezza che è possibile utilizzare trattamenti sperimentali e innovativi e che un trattamento non autorizzato è cosa ben diversa, ad esempio, dall'utilizzo cosiddetto compassionevole che avviene sempre in un contesto regolamentato.

In ogni caso bisogna che sia evitata la confusione concettuale tra *diritto di cura* e *diritto di accedere a terapie non provate* e rafforzata nella popolazione l'idea che la regolamentazione e la supervisione dei processi rispondano in primo luogo ad un'esigenza di sicurezza e protezione della salute dei riceventi.

Al contrario, l'ipotesi di un mercato libero di terapie all'interno del quale il cittadino diventa un libero consumatore di "opzioni terapeutiche" è un'ipotesi che nell'era della biomedicina potrebbe avere delle conseguenze pericolose per la salute degli stessi ma anche per la tenuta di quel contratto sociale necessario per garantire un'innovazione responsabile.

Come è stato raccomandato dalle linee guida delle principali società internazionali del settore, tra cui l'International Society for Stem Cell Research (ISSCR) International Society of Cell Therapy (ISCT), bisogna che sia rafforzato l'impegno verso un'informazione trasparente ed effettiva sia nei confronti del pubblico che dei soggetti delle sperimentazioni: in quest'ultimo caso il processo di consenso informato assume un valore cruciale da un punto di vista etico ed è necessario porre particolare attenzione affinché le procedure utilizzate siano adeguate a comunicare la vera natura della sperimentazione con il suo complesso equilibrio dei rischi-benefici.

Tuttavia, come agire nel concreto per rendere effettivo questo impegno da parte dei ricercatori, della comunità scientifica e delle istituzioni resta una sfida aperta i cui termini sono tutti ancora da chiarire (Lancet Commission, Cossu et.al, 2018).

La bioetica può avere sicuramente un ruolo importante nel valutare, in un contesto interdisciplinare, l'adeguatezza dei modelli di comunicazione messi in atto.

I comitati etici, il cui ruolo specifico è la valutazione dell'eticità dei protocolli di ricerca e del consenso informato, potrebbero oggi trovarsi impreparati in relazione alla valutazione di protocolli di ricerca che impiegano terapie avanzate e che sono caratterizzati da alti livelli di incertezza e complessità. Ci sarà bisogno sicuramente di

un ulteriore lavoro di riflessione per stabilire, ad esempio, linee guida adeguate e condivise per supportare i professionisti del settore a tutti i livelli.

Trounson et al. (2012) hanno sottolineato come vi sia un bisogno urgente di personale professionalmente qualificato e formato per spiegare obiettivamente i rischi e benefici dei trapianti di cellule staminali ai soggetti delle sperimentazioni cliniche e alle loro famiglie. Ha definito queste potenziali figure come “consulenti sulle cellule staminali” commentando che potrebbero essere d’aiuto a tutti i soggetti coinvolti per navigare nel mare delle evidenze scientifiche disponibili. Avrebbero il compito di spiegare i rischi, i benefici e le alternative terapeutiche nonché di fornire informazioni sui trattamenti non provati offerti al di fuori dei confini della ricerca clinica e dovrebbero lavorare a stretto contatto con i medici e i ricercatori fungendo da risorsa pubblica per l'educazione del paziente.

Specialisti così rigorosamente formati appaiono simili alle figure professionali che si sono sviluppate in seguito ai progressi della genetica umana, cosiddetti “consulenti genetici”: figure che, in un modello di approccio centrato sul paziente, hanno il compito di fornire informazioni e supporto alle persone che hanno o potrebbero essere a rischio di disturbi genetici (Skirton et. al 2015).

Nella consulenza genetica, l’accompagnamento verso un processo decisionale autonomo è considerato lo scopo primario: i pazienti sono lasciati liberi di fare le proprie scelte dopo aver ricevuto tutte le informazioni necessarie. Allo stesso modo, una consulenza sulle cellule staminali richiederebbe ai consulenti di fornire informazioni rilevanti affinché gli individui possano prendere decisioni informate nel rispetto dei propri valori di riferimento; in questo percorso di sostegno, che è rivolto sia ai pazienti che alle loro famiglie, è necessario che sia utilizzato un modello di comunicazione efficace per fornire spiegazioni dettagliate, descrivere responsabilmente i benefici e i rischi associati a una sperimentazione e confrontare gli interventi sulle cellule staminali con altre possibili alternative (Scott C., 2015).

I consulenti verrebbero formati sui principi etici del consenso informato e dell’autonomia personale con l'obiettivo essenziale di creare una relazione di cura con il soggetto. Una relazione che mira a favorire una scelta consapevole può rappresentare un modello di "autodeterminazione in relazione" in cui il paziente e la famiglia possono prendere decisioni pienamente informate con il consiglio del consulente esperto.

L'idea non è, tuttavia, quella di trasferire il processo di consenso informato in una sessione di consulenza, bensì di aiutare il paziente a dare un senso alle informazioni prima della sperimentazione.

Al livello delle istituzioni, abbiamo considerato nelle pagine precedenti come una comunicazione trasparente ed effettiva sulle modalità di accesso alle sperimentazioni cliniche, con aggiornamenti sulle terapie cellulari disponibili, rappresenti un atto di tutela della popolazione vulnerabile. Come numerosi studi hanno mostrato, l'informazione istituzionale accessibile per il pubblico, a livello mondiale, è piuttosto scarsa in questo senso, mentre abbonda l'informazione non verificata e gestita da non professionisti.

Molti pazienti hanno fatto esperienza di una mancanza di supporto in momenti decisivi della loro malattia; per essi può essere molto difficile discriminare tra le diverse fonti di informazione. Per tutti questi motivi lo sviluppo di nuovi approcci di informazione il più possibile interattivi e personalizzati potrebbe essere l'unico strumento in grado di rispondere ad esigenze specifiche.

Il diritto di affidarsi a terapie rischiose e senza alcuna validità per alcuni si configura come un diritto, all'interno dell'autonomia personale e della libertà di scelta, ma, a nostro parere, è un dovere etico del singolo cittadino prendere decisioni sulla base di conoscenze validate e per questo è un dovere morale dello Stato e di tutta la comunità medica fornire alle persone tutto il supporto e le indicazioni possibili affinché possano orientarsi al meglio nella scelta. Come è stato osservato, l'informazione da sola non ha il potere di dissuadere da una falsa convinzione e indirizzare verso la scelta più appropriata; è necessario dunque costruire modelli che tengano conto di tutti i fattori coinvolti e che siano in grado di rispondere ai bisogni dei pazienti in un'ottica di etica della cura. Ulteriori studi dovranno analizzare questi aspetti e proporre soluzioni in grado di favorire lo sviluppo di relazioni basate sulla fiducia in ambito medico, soprattutto laddove la dimensione fiduciaria appaia compromessa e le scelte in relazione alla salute e al corpo tendano a configurarsi come scelte individuali che non ammettono interferenza.

Come abbiamo sostenuto in questo lavoro, l'ideale di un individuo svincolato da una rete di relazioni e capace di trovare da solo il meglio per sé stesso, particolarmente

nell'ambito della medicina, è un ideale che indebolisce la persona piuttosto che rafforzare la dimensione della sua capacità di autodeterminazione.

Abbiamo sostenuto qui, che un efficace modello di etica in grado di accompagnare l'uomo attraverso le rivoluzioni che investiranno la medicina in futuro è sicuramente un modello di etica della responsabilità, di fatto intesa come etica personalista, che presuppone il recupero del pieno significato della dimensione della cura dell'altro – l'altro che è vicino a me ora nello spazio e nel tempo e l'altro che è lontano e che appartiene alle generazioni future – che costituisce una dimensione sempre relazionale di *risposta* e di *presa in carico*.

Un limite del nostro studio è rappresentato sicuramente dalla numerosità del campione che non ci permette di fare inferenze generali sulla popolazione, ma può fornire alcuni spunti di riflessione utili per esplorare il tema della fiducia all'interno di contesti e relazioni inclusive di cura, con riferimento sia al livello dell'alleanza terapeutica medico - paziente, sia ad un più ampio livello di organizzazione del comparto dell'assistenza sanitaria.

Se ci si domanda perché si crede alla medicina oggi, una delle risposte che più facilmente viene in mente è perché la medicina è basata sul metodo scientifico. Eppure, come è stato discusso, commentando alcune ricerche, non sembra esserci una correlazione diretta e immediata tra il grado di validità di una proposizione e il suo grado di persuasività. In altri termini, il fatto che qualcosa sia stato dimostrato scrupolosamente non implica necessariamente che risulterà persuasivo per chi legge o ascolta. Basti pensare, ancora, al fallimento della comunicazione scientifica nello spiegare la sicurezza e l'efficacia dei vaccini.

L'effetto che qualunque discorso medico ottiene sui singoli individui è influenzato da una serie di variabili tra cui anche la fiducia che viene riposta nell'interlocutore. La medicina non è una entità astratta che parla per sé: di fronte ai suoi contenuti, il pubblico è esposto al rischio di persuasione anche da parte di chi non abbia dalla sua parte la verità delle evidenze. Per questo motivo anche la comunicazione da parte delle istituzioni, degli enti di ricerca e delle strutture ospedaliere merita particolare attenzione, non solo come attività di divulgazione e/o "terza missione" ma anche come luogo di relazione in cui avviene una *presa in carico* dell'interlocutore.

Nel 2017, l'Istituto Superiore di Sanità ha messo on line il primo portale istituzionale (ISSalute, www.issalute.it/) realizzato per contribuire a promuovere tra i cittadini scelte consapevoli in materia di salute e, soprattutto, coerenti con le evidenze scientifiche disponibili. Si tratta di un progetto innovativo realizzato in collaborazione con Sir Muir Gray, professore di Knowledge Management all'università di Oxford, Consulente del Ministero della Sanità inglese e presidente del servizio NHS Health and Social Care Digital, ideatore tra l'altro del sito web NHS Choices (www.nhs.uk/pages/home.aspx).

ISSalute è organizzato in diverse sezioni, come un'enciclopedia della salute digitale e interattiva che racchiude schede sulle cause, i disturbi, le cure e la prevenzione delle malattie. Contiene, inoltre, una apposita sezione con l'indicazione di oltre 150 informazioni ingannevoli (cosiddette *fake news*) che circolano sul web, arricchite da spiegazioni scientifiche che ne evidenziano l'infondatezza e una sezione dedicata a notizie su temi di attualità nel campo della medicina e della ricerca. Il portale, realizzato in un linguaggio chiaro e accessibile, vuole essere uno strumento «moltiplicatore di informazioni» nel senso che ogni persona che vi accede può dividerne i contenuti scientifici diffondendoli a sua volta all'interno di canali sociali come blog e social network. L'obiettivo finale dichiarato è favorire la diffusione di contenuti validati e diventare un punto di riferimento affidabile nel panorama grandemente variegato dell'informazione medica on line.

La dichiarazione d'apertura, diffusa dall'ISS in occasione della presentazione del portale, sembra essere particolarmente appropriata ad illustrare la tipologia di relazione che una istituzione dovrebbe proporsi di costruire con il pubblico: *“Vogliamo offrire ai cittadini che sempre più spesso consultano il web per motivi di salute, trovando tutto e il contrario di tutto, un approdo sicuro, un punto di riferimento rigoroso e autorevole. La nostra è un'informazione certificata all'origine perché prodotta negli stessi luoghi in cui si fa ricerca e si produce conoscenza scientifica e un contributo all'equità e alla sostenibilità del nostro sistema sanitario”*. Il portale ISSalute, che rappresenta un buon esempio di informazione verso i cittadini, potrebbe costituire la base di partenza su cui implementare un progetto sperimentale di *counseling* sui temi delle terapie cellulari e delle modalità di accesso a prodotti innovativi per specifica patologia; tale progetto dovrebbe essere realizzato in modo tale da non assumere un carattere solo informativo ma anche di supporto, con la possibilità da parte dei pazienti di ricevere informazioni

personalizzate. In questo si configurerebbe come un'azione partecipata e sviluppata tra diversi attori interconnessi (altre istituzioni di riferimento, ospedali, università, associazioni di pazienti ecc) in una rete di riferimento. Come è stato ampiamente condiviso all'interno della comunità scientifica internazionale, lo sviluppo della cosiddetta medicina rigenerativa non può prescindere da uno sforzo coordinato; tutta la comunità di persone che a diverso titolo partecipa al suo sviluppo, pazienti, regolatori, istituzioni e ricercatori, devono essere consapevolmente indirizzati verso il raggiungimento di un obiettivo primario che è la traslazione clinica di terapie efficaci: in questo senso è fondamentale che sia alimentato il senso di una comune missione piuttosto che accentuato il sentimento di frammentazione e contrapposizione degli interessi in gioco.

Un'ultima considerazione cui è stato accennato e che ci sembra un punto importante su cui focalizzare l'attenzione negli anni a venire, riguarda il ruolo dell'etica che, nel contesto più generale delle "Medical Humanities", deve entrare nei laboratori fin dalle prime fasi della ricerca, per collaborare con gli scienziati nella definizione del significato dell'innovazione biomedica, in particolare riguardo alle scienze della vita. Questo rappresenta un passaggio essenziale affinché lo spazio della ricerca non resti autoreferenziale e le implicazioni etiche e le conseguenze sociali, economiche e culturali del progresso scientifico e tecnologico siano discusse e valutate in anticipo rispetto alla diffusione dei suoi risultati.

Bibliografia

Anzilotti, S. (2013). La posizione di garanzia del medico. Uno studio giuridico, bioetico e deontologico, Giuffrè Editore.

Aristotle, Generation of animals, with an English translation by A.L. Peck. Cambridge Harvard University Press 1943; disponibile su:

<http://archive.org/details/generationofanim00arisuoft>, (Ultimo accesso: 23 maggio 2018).

Asahara, T., Kalka, C. and Isner J.M. (2000). Stem cell therapy and gene transfer for regeneration. *Gene Therapy*, 7:451–457.

Atkins, H., Bubela, T. (2014). The global landscape of stem cell clinical trials. *Regen Med*, Jan; 9(1):27-39.

Azzoni, G. (2012). Il consenso informato: genesi, evoluzione, fondamento. In: Corrado Viafora, Alberto Gaiani (eds.). A lezione di bioetica: temi e strumenti. Milano, Franco Angeli, 164-182.

Baltimore, D. et al. (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348:36-38.

Bisson I., Green E., Sharpe M., Herbert C., Hyllner J., Mount N. (2015). Landscape of current and emerging cell therapy clinical trials in the UK: current status, comparison to global trends and future perspectives. *Regen Med*, 10(2):169-79.

Blasimme, A. and Rial-Sebbag, E. (2013). Regulation of Cell-Based Therapies in Europe: Current Challenges and Emerging Issues, *Stem Cells and Development*, 2013; 14-19.

Boniolo, G., Maugeri P. (2014). *Etica alle frontiere della biomedicina: per una cittadinanza consapevole*. Edizione Mondadori.

Callahan, D. (1973). The Who Definition of Health, in *Hasting Centers Studies*. 1(3):77-78.

Carrieri, D., Peccatori, F.A., Boniolo G. (2018). The ethical plausibility of the 'Right To Try' laws. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 122 (2018) 64–71.

Caulfield, T., McGuire, A. (2012). Athletes' Use of Unproven Stem Cell Therapies: Adding to Inappropriate Media Hype? *Molecular Therapy*, 20(9):1656-1658.

Chan, S. (2017). Current and emerging global themes in the bioethics of regenerative medicine: the tangled web of stem cell translation. *Regen Med*, 12(7):839-851.

Coffman, J.A. et al. (2016). Comparative biology of tissue repair, regeneration and aging. *Regenerative Medicine*, 1:16003.

Comitato Nazionale per la Bioetica "Biobanche e ricerca sul materiale biologico umano. Parere del CNB su una Raccomandazione del Consiglio d'Europa e su un documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie" (9 giugno 2006).

Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells, disponibile su:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006L0017>, (Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Commission Directive (EU) 2015/566 of 8 April 2015 implementing Directive 2004/23/EC as regards the procedures for verifying the equivalent standards of quality and safety of imported tissues and cells, disponibile su:

Tesi di dottorato in Scienze biomediche integrate e bioetica, di Luciana Riva,
discussa presso l'Università Campus Bio-Medico di Roma in data 19/07/2018.
La disseminazione e la riproduzione di questo documento sono consentite per scopi di didattica e ricerca,
a condizione che ne venga citata la fonte.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0566>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Commission Directive 2012/39/EU of 26 November 2012 amending Directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells, disponibile su:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32012L0039>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Commission Directive (EU) 2015/565 of 8 April 2015 amending Directive 2006/86/EC as regards certain technical requirements for the coding of human tissues and cells, disponibile su:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32015L0565>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Commission Implementing Directive 2012/25/EU laying down information procedures for the exchange between member states of human organs intended for transplantation, disponibile su:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A22014D0179>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Convenzione sui diritti dell'uomo e della biomedicina, (Oviedo, 4 aprile 1997), disponibile su: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Cosmacini, G., Rugarli, C., Introduzione alla medicina, Laterza, 2007, p. 210.

Cossu, G. et al. (2018) Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. The Lancet, Volume 391:883 – 910.

Daniels, N. (2013). Can Anyone Really Be Talking About Ethically Modifying Human Nature? In: Julian Savulescu e Nick Bostrom (a cura di), *Human enhancement*, Oxford University Press, pp. 25-42.

Davis C. et al. (2016). Adaptive Pathways' to Drug Authorisation: Adapting to Industry? *BMJ*, 2016: 354.

Deley et al. (2016). Setting global standards for stem cells research and clinical translation: the 2016 ISSCR. *Stem cells Reports*, 6: 787-797.

DeTora, L.M. (2017). What is safety? Miracles, benefit-risk assessments, and the right to try. *Int. J. Clin. Pract*, 71 (7).

Dinsmore, C.E. (2007). *A History of Regeneration Research: Milestones in the Evolution of a Science*. Cambridge University Press; 248 p.

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells, disponibile su:

<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>, (Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on Standards of quality and safety of human organs intended for transplantation, disponibile su:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=LEGISSUM%3Aasp0008>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Dresser, R. (2015). Right to Try' Laws: The Gap between Experts and Advocates, *Hastings Center Report*, 45, no. 3: 9-10.

Dworkin, R. (1994). *Il dominio della vita. Aborto, eutanasia e libertà individuale*, Edizioni di Comunità, Milano, p. 309.

Eudralex [collection of rules and regulations governing medicinal products in the European Union], disponibile su:

http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

EU legislation on clinical trials, disponibile su: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials_en, (Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Edwards, S.J. and Wilson, J. (2012). Hard paternalism, fairness and clinical research: why not? *Bioethics*, 26: 68–75.

Edwards, J., Thomas, R. & Guilliat R. (2007). Regenerative medicine: from the laboratory looking out. *Palgrave Communications*, volume 3:27.

Emanuel, E.J., Emanuel L. (1992). Four Models of the Physician-patient Relationship. *JAMA*, 267, pp. 2221-2226.

Engelhardt Jr. H.T. (1996), *The Foundations of Bioethics*, Oxford University Press, New York; trad. it. di S. Rini, *Manuale di bioetica*, Il Saggiatore, Milano.

EuroStemCell: A European infrastructure for communication and engagement with stem cell research (2017) *Seminars in cell & developmental biology*, ISSN: 1096-3634, Vol: 70: 26-37.

Faden, R.R., Beauchamp, T.L. (1986). *A history and theory of informed consent*. New York (NY): Oxford University Press.

Garber, K. (2015). RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*, 33: 890–91.

Flanigan, J. (2012). Three arguments against prescription requirements. *Journal of Medical Ethics*, 38:579-586.

Gage, F.H. (1998). Cell therapy. *Nature*, 392: 18–24.

Goffette, J. Naissance de l'anthropotechnie. De la médecine au modelage de l'humain. Paris: Vrin, 2008, p. 192.

Green, H. (1991). Cultured cells for the treatment of disease. *Sci Am*, 265: 96–102.

Hanna, E., Rémuzat, C., Auquier, P., Toumi, M. (2016). Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of Market Access & Health Policy*, 4:10.

Hermansson, H and Hansson, O.S. (2007). A Three-Party Model Tool for Ethical Risk Analysis. *Risk Management*, 9: 129–144.

Hsu, P.D., Lander, E.S., Zhang, F. (2014). Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*, 157 (6):1262-1278.

Institute of Medicine of the National Academies. Announcement: National Academy of Sciences and National Academy of Medicine announce initiative of human gene editing. Joint Statement by Ralph J. Cicerone and Victor J. Dzau, disponibile su: <http://www.nationalacademies.org/hmd/Global/News%20Announcements/NAS-NAM-Human-Gene-Editing.aspx>, (Ultimo accesso: 23 maggio 2018).

Jonas, H. (1990). Il principio di responsabilità. Un'etica per la civiltà tecnologica, Einaudi, Torino.

Jonas, H. (1997). Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio di responsabilità, Einaudi, Torino, p. 208.

Kamenova, K. and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: Media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine*, 7(278): 278.

Kragl, M., Knapp, D., Nacu, E., Khattak, S., Maden, M., Epperlein, H.H. et al. (2009). Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration. *Nature*, 460 pp. 60-65.

Kaiser, L.R. (1992). The future of multihospital systems. *Top Health Care Financ*, 18(4):32-45.

Kant, I., Lezioni di etica, Roma-Bari, Laterza, 1991, 160 ss.

Kimmelman et al. (2016). Policy: Global standards for stem-cell research. *Nature*, (2016) 533, 311-313.

Kuriyan, A.E., Albin, T.A., Townsend, J.H. et al. (2017). Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *N Engl J Med*, 376:1047-1053.

Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. (2018). *The Lancet*, 391: 883-910.

Lau D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., Caulfield T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell*, 3(6):591-4.

Lazarus, C. et al. (2015). Classification and prevalence of spin in abstracts of non-randomized studies evaluating an intervention, *BMC Medical Research Methodology*, 15:85.

Lee, T.L. et al. (2017). Regulating the stem cell industry: needs and responsibilities. *Bull World Health Organ*, 95:663-664.

Li, M.D., Atkins, H. and Bubela, T. (2014). The global landscape of stem cell clinical trials, *Regenerative Medicine*, 9(1):27-39.

Lysaght, T., Lipworth, W., Hendl, T. et al. (2017). The deadly business of an unregulated global stem cell industry. *J Med Ethics*, 43(11):744-746.

Macillotti, M. et al. (2008). La disciplina giuridica delle biobanche, *Pathologica*, 100, 86-10.

Macnaghten, P. and Stilgoe, J. (2012). Responsible research and innovation: from science in society to science for society, with society. *Science and Public Policy*, 39(6): 751-60.

Maienschein, J. (2011) Regenerative medicine's historical roots in regeneration, transplantation, and translation. *Developmental Biology*, Volume 358 (2): 278-284.

MacIntyre, A. (1981, 1984, 2007). *After Virtue. A Study in Moral Theory*, Notre Dame University Press, Notre Dame; trad. it. di P. Capriolo, *Dopo la virtù. Saggio di teoria morale*, Armando, Roma 2007.

Manson, N.C. (2007). *Rethinking Informed Consent in Bioethics*, Cambridge, Cambridge University Press, p. 186.

Marini, G. (2010). Il consenso in *Trattato di biodiritto, ambito e fonti del biodiritto*, a cura di Stefano Rodotà e Maria Chiara Tallacchini, Giuffrè editore, pag. 361.

Mason, C. et al. (2011). Cell therapy industry: billion dollar global business with unlimited potential. *Regenerative Medicine*, 6(3): 265-272.

Master, Z., Zarzeczny, A., Rachul, C., Caulfield, T. (2013). Stem Cell Tourism and Public Education: The Missing Elements. *J. Law Med. Ethics*, 41:254-268.

Miller, F.G., Wertheimer, A. (2007). Facing up to paternalism in research ethics. *Hastings Cent Rep*, 37:24–34.

Moreira, T. and Palladino, P. (2005). Between truth and hope: on Parkinson's disease, neurotransplantation and the production of the 'self'. *History of the Human Sciences*, 18(3):55–82.

Mordacci, R. (2001), Medicine as a Practice and the Ethics of Illness, in A-T. Tymieniecka, E. Agazzi (eds.), "AnalectaHusserliana", 72, Kluwer Academic Publishers, pp. 117-131.

Mount, N.M., Ward, S.J., Kefalas, P., Hyllner, J. (2015) Cell-based therapy technology classifications and translational challenges. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 20150017.

Newson, A.J., Leonard, S.J., Hall, A., Gaff, C.L. (2016). Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine. *BMC Med. Genomics*, 9 (1), 57.

Nyhan, B., Reifler, J., Richey, S., Freed, G.L. (2014). Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics*, 133: e835-e842.

Olivetti, M. (2004). Appunti per una mappa concettuale del diritto alla salute nel sistema costituzionale italiano, in *Metodologia Didattica e Innovazione Clinica*, Nuova Serie, n. 3, pp. 60-67.

Owen, R., Macnaghten, P., Stilgoe, J. (2012). Responsible research and innovation: from science in society to science for society, with society. *Sci Publ Policy*, 39:751–60.

Petersen, A. et al (2014). Therapeutic journeys: the hopeful travails of stem cell tourists. *Sociol Health Illn*, 36(5):670-85.

Pellegrino, E.D., Thomasma, D.C. (1981). *A Philosophical Basis of Medical Practice. Toward a Philosophy and Ethic of the Healing Profession*, Oxford University Press, New York.

Pellegrino, E.D., Thomasma, D.C. (1993). *The Virtues in Medical Practice*. Oxford University Press, New York.

Petrini, C. (2011). From bench to bedside and to health policies: ethics in translational research. *La ClinicaTerapeutica*, 162 (1): 51-59.

Petrini, C. (2012). The path from bench to bedside also requires ethics. *The Lancet*, 379 (9819): e34-e25.

Pintus, C. (2008). Terapie avanzate e medicinali innovativi curare malattie gravi e riparare tessuti, Dialogo sui farmaci n. 3/2008, disponibile su http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_848_allegato.pdf, (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Positioning a Scientific Community on Unproven Cellular Therapies: The 2015 International Society for Cellular Therapy Perspective, *Cytotherapy*. 2015 Dec; 17(12):1663-6.

Pirnay, J.P., Vanderkelen, A., Ectors, N. et al. (2012). Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union. *Cell and Tissue Banking*, 13(3): 487-498.

Rachul, C. (2011). "What have I got to lose?" An analysis of stem cell therapy patient's blogs. *Health Law Rev*, 20: 5-12.

Ratzan, S.C. (2011). Vaccine Literacy: A New Shot for Advancing Health. *Journal of Health Communication*, 16:227-229.

Rama, P., Matuska, S., Paganoni, G., Spinelli, A., De Luca, M., Pellegrini, G. (2010). Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*, 363: 147–55.

Regulation (EC) No. 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004, disponibile su:

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32007R1394>,

(Ultimo accesso: 23 aprile 2018).

Reich, W.T. (1996) Alle origini dell'etica medica: mito del contratto o mito di cura? in Cattorini P., Mordacci, R., Reichlin, M. (eds.), *Introduzione allo studio della bioetica*, Europa Scienze Umane Editrice, Milano, pp. 231-254.

Ricoeur, P. (1996). Les trois niveaux du jugement médical. In "Esprit" 12, ora in *Le juste* 2, Éd. Esprit, Paris 2001; trad. it. di I. Bertolotti, *Il giudizio medico*, Morcelliana, Brescia 2006.

Roata, C., Morigi, M. (2011). Impiego di cellule staminali mesenchimali di diversa origine come terapia per l'insufficienza renale acuta. *G. Ital. Nefrol*, 28 (6): 573-575.

Rodotà, S. e Zattis, P. (2011). *Trattato di biodiritto. Il governo del corpo*, a cura di S. Canestrari, Giuffrè Editore.

Rodotà, S. (2016). *Il diritto di avere diritti*, edizioni Laterza.

Rose, N. (2008). *La politica della vita*, Einaudi, cit., pp. 223-228.

Rubio, D.M., Schoenbaum, E.E., Lee, L.S. et al. (2010). Defining Translational Research: Implications for Training. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*, 85(3):470-475.

Sanchini V., Reni M., Calori G., Riva E., Reichlin M. (2014). Informed consent as an ethical requirement in clinical trials: an old, but still unresolved issue. An observational study to evaluate patient's informed consent comprehension. *J. Med. Ethics*, 40(4), 269–275.

Santosuosso, A. (2001). *Corpo e libertà. Una storia tra diritto e scienza*, Milano, Raffaello Cortina Editore.

Scott, C.T. (2015). The Case for Stem Cell Counselors. *Stem Cell Reports*, 4(1):1-6.

Snyder, J., Mathers, A., Crooks, V.A. (2016). Fund my treatment! *SocSciMed*, 169: 27-30.

Snyder, J. (2018). Crowdfunding for Unproven Stem Cell–Based Interventions, *JAMA*, 319(18):1935-1936.

Srivastava, A. (2016). Part 1: Defining unproven cellular therapies. *Cytotherapy*, 18(1):117-119.

Solomon, S., Pitossi, F., Rao, M.S. (2015). Banking on iPSC - Is it Doable and is it Worthwhile. *Stem Cell Reviews*, 11(1):1-10.

Spagnolo, A.G., Giglio, F. (2010). Oltre l'Human Enhancement: i limiti del Transumensimo, in A. Marturano (a cura di) in “Il Corpo Digitale: natura, informazione, merce”, G. Giappichelli Editore, Torino.

Stem cells, regenerative medicine, and Prometheus, editorial 2018, *The Lancet*, Volume 391, Issue 10123, p.814, disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30548-8), (Ultimo accesso 23 maggio 2018).

Srivastava A. (2016). Part 1: Defining unproven cellular therapies. *Cytotherapy*, 18(1), :117-119.

Takahashi, K., e Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 4:663-76

Takahashi, K., Tanabe, M., Ohnuki, M., Narita, T., Ichisaka, K., Tomoda e Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 5:861-72.

Tallacchini, M.C. (2010). Uno spazio pubblico per i tessuti umani. Oltre la dicotomia tra autonomia e proprietà, in Rufo (a cura di), *Bioetica: scienze morali, scienza e società*, Roma, Ediesse.

Tallacchini, M.C. (2011). Cellule e tessuti come terapie avanzate: una biopolitica europea, in S. Canestrari, *Trattato di biodiritto. Il governo del corpo*, Giuffrè Editore, pag. 1065.

Taylor, J.S. (2012). The value of autonomy and the right to self-medication. *Journal of Medical Ethics*, 38:587-588.

Tomasi, M., La tutela dei diritti nelle situazioni di fragilità: spazio del potere e spazio della libertà, 2014 in “Il biodiritto e i suoi confini: definizioni, dialoghi, interazioni”, Quaderni della Facoltà di Giurisprudenza, Università degli Studi di Trento. A cura di Carlo Casonato, Lucia Busatta, Simone Penasa, Cinzia Piciocchi e Marta Tomasi.

Tsuyuki, K., Yano, K., Watanabe, N., Aruga, A., Yamato, M. (2016). Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regener. Ther*, 4:18–26.

Turoldo, F. (2009). *Bioetica ed etica della responsabilità*, Cittadella editrice, pag. 40.

Turner, L., Knoepfler, P. (2016). Selling stem cells in the USA. *Cell Stem Cell*, 19(2):154-157.

Tusino, S. (2015). Medicina, malattia, cura: alle radici della bioetica clinica, in Viafora, C., Gaiani, A. (a cura di), *A lezione di bioetica*, Franco Angeli, Milano 2015, pp. 151-167.

Yavchitz A. et al. (2012). Misrepresentation of randomized controlled trials in press releases and news coverage: a cohort study. *PLoS Med*, 9(9):e1001308.

Yun, M. H. (2015). Changes in Regenerative Capacity through Lifespan. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 25392–25432.

Visse, M.A. et al. (2010). Dialogue for Air, Air for Dialogue: Towards Shared Responsibilities in COPD Practice, in *Health Care Analysis*, 18, pp. 358-373.

Walker, M.J., Rogers, W.A., Entwistle, V. (2014). Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations. *Am J Bioeth*, 14:3-15.

Webster, A., Regenerative medicine and responsible research and innovation: proposals for a responsible acceleration to the clinic. *Regenerative Medicine*, 12(7):853-864.

Zarzewny, A., et al. (2014). Professional Regulation: A Potentially Valuable Tool in Responding to “Stem Cell Tourism”. *Stem Cell Reports*, 3(3): 379 – 384.

Zatti, P. (2009). Il diritto a scegliere la propria salute, in *Maschere del diritto volti della vita*, ed. Giuffrè.