

# *MEDICINA E MORALE*

*Rivista internazionale di Bioetica*

2015 / 2

*EDITORIALE: Verso lo smantellamento dei Comitati Etici? – ARTICOLI: La crisi di Ebola come emergenza bioetica. Una dichiarazione dei Comitati dell'UNESCO – Narrative medicine. An ethical reappraisal – Etica e Health Technology Assessment (HTA): sulle difficoltà della loro integrazione – Bioetica clinica: La protezione dei diritti del minore nella Sindrome di Münchhausen per procura: una riflessione etica*



UNIVERSITÀ  
CATTOLICA  
del Sacro Cuore

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI" - ROMA

## *Verso lo smantellamento dei Comitati Etici?*

*La pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea (UE) del Regolamento del Parlamento Europeo (N. 536/2014 del 16 aprile 2014) sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che abroga la Direttiva 2001/20/CE attualmente in vigore, ha introdotto il requisito del parere di un Comitato Etico che sia valido per tutto il territorio dello Stato membro in relazione a sperimentazioni multicentriche internazionali a cui lo Stato membro partecipi o come relatore (scelto dal promotore per valutare la domanda di autorizzazione alla sperimentazione multicentrica) o come Stato interessato a partecipare alla sperimentazione. E questo indipendentemente dal fatto che la sperimentazione si svolgerà poi in diversi siti all'interno del singolo Stato membro, siti che, perciò, potranno iniziare la sperimentazione senza attendere il parere autorizzativo dei propri Comitati Etici locali (CE) come attualmente previsto dalla normativa in vigore che recepisce la Direttiva di cui sopra e che il Regolamento, come si è detto, abroga.*

*Come è noto un Regolamento del Parlamento Europeo, a differenza di una Direttiva, che richiede atti di recepimento da parte dei singoli Stati membri, è direttamente applicabile nei singoli Stati membri dal momento in cui entra in vigore con la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale dell'UE. Tuttavia, nel Regolamento di cui parliamo si dice che, al fine di allestire il portale europeo e la banca dati che costituiranno i punti centrali delle procedure, il Regolamento stesso si applicherà non prima del 28 maggio 2016 e, con le varie deroghe che potranno essere richieste, anche qualche anno oltre tale scadenza.*

*Nella prospettiva di cominciare a prepararsi adeguatamente a questa nuova normativa, e prendendo spunto proprio dal requisito introdotto dal Regolamento di avere un unico parere per lo Stato membro, si è cominciato a prendere di mira l'attuale sistema dei CE locali, che vengono ritenuti la principale causa del ritardo con cui le sperimentazioni dei nuovi farmaci sono approvate e quindi farebbero allontanare dall'Italia gli investimenti delle industrie farmaceutiche che preferiscono, perciò, fare la domanda di autorizzazione in altri paesi europei dove sarebbe più veloce l'approvazione da parte dei CE.*

*Il malcontento ha trovato certamente seguito tra i vari portatori di interesse e prime fra tutti, le industrie farmaceutiche, ma recentemente ha preso posizione ufficiale anche l'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) per bocca del suo Direttore Generale, il Prof. Luca Pani, il quale ha chiaramente affermato in un articolo su Il Sole 24 ore del 10 maggio scorso che "(...) tutti i sistemi basati su una rete di CE per ciascuno studio dovranno essere progressivamente smantellati". E le ragioni sarebbero legate proprio al malfunzionamento dei CE: tariffe di valutazione esose (tra le più esose d'Europa secondo Pani), richiesta di pagamento anche per emendamenti banali, cavilli burocratici che ritardano l'approvazione, richiesta di chiarimenti irrilevanti, modifiche minori e formali al modulo di consenso informato; cosicché, quando in altri paesi si è arruolato l'ultimo paziente in Italia si sta ancora discutendo sul consenso informato, sul tipo di assicurazione o sul contratto con l'Istituzione. E le sperimentazioni restano ferme, e rispetto all'Europa in Italia si avrebbe un basso tasso di arruolamento di pazienti.*

*Tutto questo, secondo il DG dell'AIFA, sarebbe rimasto immutato anche dopo la recente riduzione del numero dei CE voluto dalla c.d. legge Balduzzi che ha ridotto il numero dei CE da circa 250 nel 2012 a circa 90 nel 2013 sulla base di un criterio (del tutto curioso e discutibile) di un CE per milione di abitanti, come se l'attività di ricerca non dipendesse dal numero dei pazienti che afferiscono ad una struttura ma dal dato anagrafico territoriale in cui hanno sede le strutture di ricerca! Effettivamente la riduzione del numero dei CE non sembra aver diminuito le problematiche connesse con l'attività dei CE i quali, dovendo ora occuparsi di un'area molto più vasta di quella di cui erano competenti precedentemente, si trovano sovrappaffati da pratiche da valutare, per cui l'aspetto burocratico ha sempre più il sopravvento sulle questioni squisitamente etiche che dovrebbero essere oggetto peculiare del lavoro dei CE. Ma si è verificata anche una pericolosa deriva legata alla riforma Balduzzi nel senso che, mentre con la precedente normativa l'AIFA aveva cercato in qualche modo di orientare sul piano procedurale i vari CE offrendo loro modulistica e procedure standard che potessero accomunare i CE a livello nazionale, con la recente riforma si è arrivati ad una vera e propria "regionalizzazione" dei CE, nel senso che ogni regio-*

ne, per mandato ministeriale, ha ritenuto di organizzare a suo modo la struttura dei macro CE regionali (procedure, composizione, nomina dei membri, ecc.), sicché il presunto beneficio della riduzione del numero non ha sortito l'effetto auspicato, ma ha burocratizzato ulteriormente il lavoro dei CE ed ha reso ancor più possibile quelle condotte dei CE di cui ci si lamenta.

L'appello fatto da Pani, sintetizzato nel titolo del suo articolo con "un solo CE ma buono", è stato subito sottoscritto da diversi stakeholder tra cui Farindustria, la Federazione italiana dei medici di medicina generale, la Federazione degli ordini dei farmacisti, tra quelli più rilevanti, tutti convinti che la burocrazia favorita dai CE rappresenti l'ostacolo principale allo sviluppo della ricerca e quindi al beneficio per i pazienti.

Per la verità anche altri portatori di interesse sono intervenuti sull'appello di Pani condividendone le ragioni e anzi rincarando la dose e cogliendo l'occasione per fare una critica radicale alla stessa bioetica e agli esperti di bioetica ritenuti "una casta di professionisti che ostacola la ricerca, aumenta i costi dello sviluppo dei farmaci e in questo modo danneggia i pazienti". Dispiace che ad esprimere queste ingenerose considerazioni sulla bioetica sia proprio un filosofo, il Prof. Gilberto Corbellini, che si è dedicato alla storia della medicina ed è docente di ... bioetica! Egli e il Prof. Michele De Luca, biochimico, noto ricercatore nel campo delle cellule staminali, hanno richiamato nel loro intervento su *Il Sole 24 ore* del 24 maggio scorso tutta la letteratura ostile alla bioetica e ai CE, citando espressioni al limite del denigratorio nei confronti di questi organismi, come "l'occuparsi di troppe cose con troppa poca competenza" o di impicciarsi di cose scientifiche che non sono di loro competenza", per cui la bioetica sarebbe diventata una specie di moderna inquisizione e i bioeticisti sarebbero l'equivalente di "preti secolari" che si compiacciono di rituali burocratici che "non solo non hanno nulla a che vedere con i rischi per la salute e la tutela dei pazienti ma possono causare sofferenze e morte". Dunque, la soluzione anche per loro sarebbe quella di un unico CE nazionale, magari senza la presenza dell'esperto di bioetica, che rischierebbe di rallentare anche quell'unico CE!

È evidente che c'è troppa poca conoscenza del significato e del

*ruolo dei CE per la ricerca, dell'ottimo lavoro svolto da tanti CE e soprattutto ci si è dimenticati con una certa disinvoltura di quali siano state le ragioni che hanno portato all'istituzione dei CE locali, e cioè proteggere la società e i pazienti dagli abusi degli sperimentatori e di coloro che avevano interessi di altra natura. Tanto che la Dichiarazione di Helsinki, espressione dell'Assemblea Medica Mondiale – che nella prima versione del 1964 non faceva alcun riferimento alla necessità di sottoporre previamente i protocolli di sperimentazione sull'uomo alla valutazione etica di Commissioni indipendenti, lasciando alla coscienza etica dello sperimentatore il compito di proteggere i soggetti di sperimentazione – ha introdotto questo requisito nella versione del 1975 e in tutte le successive edizioni fino ad oggi. Lo stesso dicasi per le Linee-guida Etiche Internazionali per la Ricerca Biomedica, emanate dal Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche, in collaborazione con l'OMS, le quali prevedono che non ci possa essere una separazione tra la valutazione scientifica e la valutazione etica di un protocollo di sperimentazione in quanto ciò che è scientificamente non corretto è ipso facto eticamente non giustificato. Per questo i CE devono valutare entrambi gli aspetti della sperimentazione, compresi dunque quelli scientifici e tecnici, fatto questo che spesso indispettisce gli sperimentatori che si sentono giudicati da un organismo che essi ritengono non competente per il loro campo di ricerca. Questo ci sembra il vero punto critico della questione, la competenza dei membri del CE, la loro preparazione e il loro modo di condurre l'analisi scientifico-etica dei protocolli al fine di esprimere il parere che rimane perciò irrinunciabile e non delegabile ad un unico CE nazionale.*

*Ma c'è un'altra amara constatazione che deve essere fatta riguardo agli argomenti addotti dai su nominati per sostenere l'idea di un unico CE nazionale. Si tratta della gerarchia dei beni che essi ritengono di tutelare e cioè la velocità nelle procedure di arruolamento, il non perdere il numero di pazienti necessario a validare il protocollo e, più in generale, il profitto e gli investimenti nella ricerca, accettando di fatto di mettere in posizione marginale nella gerarchia dei beni la tutela del paziente e la scelta reale della migliore soluzione terapeutica per il paziente stesso (vale a dire: mentre è*

*possibile che il paziente sia utile per validare numericamente una ricerca, accettando anche l'ipotesi che non ne ricaverà un beneficio, è possibile anche che la partecipazione a quella ricerca non sia per lui la migliore opzione, dando luogo a quella therapeutic misconception in cui spesso è coinvolto il soggetto a cui viene chiesto di partecipare ad una sperimentazione e che è pienamente compito del CE mettere in evidenza, richiedendo una corretta informativa al paziente).*

*È riduttivo pensare che la soluzione al problema sia quella di ridurre il numero dei CE fino a smantellarli progressivamente, sostituendoli con un unico CE nazionale. Altre ci sembrano le soluzioni per ovviare alle difficoltà che il Prof. Pani fa emergere nel suo intervento e che possono pure avere un qualche fondo di verità in relazione alla condotta di alcuni CE locali. Quello di cui c'è bisogno è che i CE funzionino bene, siano coordinati e comunichino fra di loro per condividere problemi e soluzioni, siano costantemente aggiornati e in grado di distinguere ciò che è realmente rilevante per la protezione dei soggetti di sperimentazione e ciò che non lo è, siano costantemente sottoposti ad una valutazione della loro qualità per avere e mantenere quegli standard di autorevolezza tali da rappresentare un aiuto per i ricercatori, non un ostacolo per la ricerca.*

*Questa nostra interpretazione, d'altra parte, non è affatto in contrasto con quanto viene richiesto dal Regolamento UE, il quale prevede effettivamente che la revisione etica all'interno di uno Stato membro sia realizzata da un CE e che il suo parere sia valido nell'intero territorio di tale Stato membro. Quello che però non è stato sufficientemente evidenziato è che lo stesso Regolamento (punto 18 dei consideranda) lascia la facoltà ai singoli stati membri di stabilire quale sia o quali siano gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei CE entro i termini per l'autorizzazione previsti nel Regolamento. In altre parole tali decisioni rientrano nell'organizzazione interna di ciascuno Stato membro e dunque ogni stato membro dovrà decidere come arrivare al parere di un unico CE. Indubbiamente, una volta arrivati al parere che valga per l'intero territorio dello Stato membro non si potranno richiedere ulteriori modifiche ai protocolli – questo si fa*

già ora con il parere unico del CE del centro coordinatore della ricerca multicentrica in Italia – ma come si dovrà arrivare a quel parere rimane tutto da definire e comunque non comporta affatto che vi debba essere automaticamente lo smantellamento dei CE locali, i quali hanno almeno due diversi motivi per continuare ad esistere.

1. Il primo è che è impensabile che un solo CE nazionale possa farsi portavoce delle istanze etiche locali dei singoli centri dove avverrà poi la sperimentazione. I medici/ricercatori e le strutture hanno degli obblighi di protezione nei confronti dei singoli pazienti che vi afferiscono per cui potrebbero avere diverse ragioni per discostarsi dal protocollo. È evidente che non sarebbe corretto discostarsene una volta che sia stato approvato dal CE nazionale, motivo per cui dovrà essere nella fase precedente all'emissione del parere nazionale che i CE locali dovrebbero essere chiamati ad interagire con il (un) CE nazionale e perciò sarebbe necessario un coordinamento fra i vari CE che definisca con chiarezza tempi e modi affinché vengano rispettate le scadenze previste. E qui si pone un'altra questione cruciale su chi dovrebbe svolgere questo coordinamento fra i CE al fine di arrivare ad un unico parere nazionale. Pensare che sia la stessa AIFA a farlo o che addirittura entri nella composizione del CE nazionale mi sembrerebbe non opportuno e francamente in conflitto di interesse: l'AIFA è l'Autorità competente che autorizza la sperimentazione tenendo conto del parere di un CE nazionale, che ha relazioni dirette con i promotori industriali e che spesso promuove in prima persona la sperimentazione. L'AIFA pertanto non dovrebbe entrare nelle modalità di interazione fra i CE e il CE che esprimerà il parere unico nazionale (Pani scrive alla fine del suo intervento che "l'AIFA intende avviare entro il 2015 uno studio pilota con alcuni CE di eccellenza per definire linee guida sulle rispettive competenze in materia di valutazione degli studi e simulare la modalità di interazione con un solo CE secondo quanto previsto dallo schema del Regolamento"). L'ideale sarebbe che un organismo/autorità indipendente dal coinvolgimento con i promotori, gli sperimentatori e con le autorità regolatorie potesse assumere questo ruolo ma non è chiaro chi potrebbe essere. Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) aveva espresso una sua generica disponibilità a tale scopo agli inizi degli anni '90 quando esplose il numero dei CE in Italia,



*ma sembra che oggi tale ruolo non sia ritenuto più fattibile. Va segnalato, comunque che da un po' di tempo stanno sorgendo iniziative di società o singoli CE che propongono reti di collegamento fra i CE: questo coordinamento indipendente e competente, magari coordinato dai Presidenti dei CE potrebbe essere una buona soluzione.*

*D'altra parte se guardiamo fuori dall'Europa, negli USA per es., che sono stati la culla degli Institutional Review Board (IRB) – quando nel 1974 il Presidente Nixon firmò la legge istitutiva degli IRB all'interno di ogni Istituzione che riceveva fondi pubblici per fare ricerca – possiamo constatare che la rete degli IRB dei singoli siti di sperimentazione coesiste tranquillamente con un IRB centrale che entra in funzione quando si tratta di una sperimentazione multicentrica, proprio come la normativa richiamata dal Regolamento UE. Dunque una coesistenza tra CE locali e CE nazionale è possibile e sicuramente fruttuosa: si tratta di trovare le modalità giuste di interazione. E non è detto, perciò, che il CE nazionale che esprimerà il parere unico per uno Stato membro debba essere ... unico! Potrebbe essere il CE del centro che in Italia svolgerà il coordinamento dello studio multicentrico internazionale, scelto di volta in volta fra i CE che dimostrino una eccellenza nella competenza e nelle procedure.*

*2. Secondariamente, nei singoli centri di sperimentazione, i CE attuali sono chiamati a valutare studi monocentrici o di rilevanza nazionale o di natura non farmacologica non interventistica, osservazionale, per cui il requisito del parere di un CE unico nazionale previsto dal Regolamento, che riguarda l'autorizzazione alla sperimentazione clinica di medicinali a fini registrativi non è applicabile. Ed è preoccupante che il Regolamento abroghi la Direttiva in vigore e con essa anche tutte le istanze etiche che lì erano contenute e che il Regolamento prende in considerazione in modo più superficiale (anche se, in modo quasi contraddittorio, afferma, al punto 27 dei consideranda, che “la direttiva 2001/20/CE contiene un ampio complesso di norme per la tutela dei soggetti. Tali norme dovrebbero essere mantenute”). Pertanto la parte più strettamente etica della valutazione dei protocolli di ricerca è rimandata alla organizzazione dei singoli stati membri e la salvaguardia dei diritti e della dignità dei soggetti di sperimentazione rimane ancora in capo ai CE locali che una volta liberati dalle procedure burocratiche di cui è forte-*



*mente intriso il Regolamento potranno forse dedicarsi con maggiore attenzione alle questioni più specificamente di tipo etico.*

*In conclusione, l'unico parere per ogni Stato membro di cui parla il Regolamento non vuol dire un CE unico nazionale e non esclude ma anzi rimanda ad una organizzazione dei CE, propria di ogni Stato membro, per arrivare a quel parere unico nazionale necessario per le sperimentazioni multicentriche europee, parere che non potrebbe non tener conto delle istanze dei singoli siti dove avverrà la sperimentazione, espresse dai loro CE locali. A questo proposito ci potrebbe essere, come prima accennato, un network di CE coordinato da un organismo indipendente o al massimo auto-coordinato, per esempio da un'associazione dei Presidenti dei CE, che includa un programma di formazione continua dei membri e una costante auto-valutazione e certificazione della qualità del lavoro svolto. Esempi di fattibilità di tali network dei CE in altri paesi europei sono ben funzionanti e il Workshop dell'European Forum for Good Clinical Practice che si è svolto nel settembre scorso a Bruxelles, ha avuto proprio il compito di favorire fra i CE europei una collaborazione al fine di implementare il regolamento EU.*

*Infine, si dovrebbe puntare sulla trasparenza della nomina dei membri dei CE, sulla base di requisiti ben precisi e documentati e non sulla nomina diretta a discrezione dei Direttori generali delle strutture sanitarie, basata sulla funzione svolta dal designato piuttosto che sulla sua reale competenza ed esperienza. Questo permetterebbe forse di eliminare in parte la penosa immagine, che qualche CE può aver dato, di esosità, di poca competenza e di ritualità burocratica, a fronte della operosità e dei buoni livelli di funzionalità a tutela dei diritti dei pazienti della maggior parte dei CE.*

Antonio G. Spagnolo