

## L'impatto del Regolamento europeo 536/2014 sui Comitati etici per la ricerca italiani

Relazione presentata all'European Congress of Research Ethics Committees – Barcellona, 17-19 maggio 2017

### Marina Ferri

Comitato etico per le sperimentazioni cliniche dell'APSS di Trento  
Rete Italiana Comitati Etici, Ricercatori e Cittadini (RICERC@)

### La situazione attuale

Nell'ultimo quinquennio, l'Italia ha partecipato al 17-18% delle sperimentazioni cliniche con medicinali approvate a livello europeo. Nel 2015 sono state autorizzate dall'Autorità Competente (AC, in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco) 672 sperimentazioni, il 70% delle quali multicentriche internazionali<sup>1</sup>.

A differenza di quanto avviene in altri Paesi europei, tutti i Comitati Etici per la Ricerca (CER) italiani sono al momento "abilitati" a valutare sperimentazioni cliniche con medicinali che ricadono sotto il Regolamento europeo 536/2014. Inoltre, i CER sono competenti per: indagini cliniche con dispositivi medici (pre - e post-market), studi osservazionali con medicinali, studi con prodotti alimentari, con nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche e studi di genetica<sup>2</sup>.

In pratica, ai CER vengono sottoposti tutti gli studi interventistici sui più svariati argomenti (ad esempio su modelli organizzativi, su tecniche di psicoterapia), studi epidemiologici e registri e studi su campioni biologici. In alcune Regioni, i CER svolgono anche attività di consulenza su problemi etici che insorgono nella pratica clinica.

A nostra conoscenza, non sono disponibili dati nazionali sull'attività complessiva dei CER: da un'indagine effettuata su un piccolo campione, si può stimare che gli studi che ricadono sotto il Regolamento rappresentano una quota dal 30 al 65% del totale, con una elevata variabilità in base agli istituti che afferiscono ai CER. Questo dato deve essere tenuto in considerazione per valutare l'impatto del Regolamento sull'attività dei CER e per programmare la loro riorganizzazione.

Il numero di CER è stato progressivamente ridotto nel tempo, passando da 304 nel 2003 (uno per ogni Azienda Sanitaria od Ospedaliera) agli attuali 96. Nel 2012 si è verificata una importante riorganizzazione, dettata da una norma<sup>3</sup>, che ha imposto il criterio di popolazione (un CER ogni milione di abitanti, con eccezioni per gli IRCCS). Contemporaneamente si è assistito ad un progressivo accorpamento di numerose Aziende Sanitarie italiane (es. in Toscana, Veneto, Emilia-Romagna), un fenomeno definito "merger mania"<sup>4</sup>.

### I cambiamenti in atto

Anche se i Regolamenti sono "direttamente applicabili in ciascuno degli Stati membri"<sup>5</sup>, in realtà per rendere concretamente attuabile il Regolamento sulla sperimentazione clinica con medicinali sarà necessario modificare il quadro normativo attuale.

<sup>1</sup> Rapporto Nazionale sulla sperimentazione clinica con medicinali in Italia - anno 2016 (disponibile sul sito [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it))

<sup>2</sup> Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 "Criteri per la composizione ed il funzionamento dei comitati etici"

<sup>3</sup> D.L. 158/2012 convertito, con modifiche, con L. 189/2012

<sup>4</sup> <http://www.saluteinternazionale.info/2017/01/lossessione-degli-accorpamenti-delle-asl/>

<sup>5</sup> <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=URISERV%3A114522>

In questi giorni è all'esame della Camera dei Deputati un Disegno di Legge, già approvato dal Senato, che attribuisce al nostro Governo l'incarico di riformare la normativa sulla sperimentazione clinica<sup>6</sup>.

Entro 12 mesi dall'entrata in vigore di questa Legge, il Governo dovrà approvare i decreti legislativi necessari a realizzare il coordinamento tra le norme attualmente esistenti ed il Regolamento, *"nel rispetto degli standard internazionali per l'etica nella ricerca medica sugli esseri umani, in conformità a quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki dell'Associazione medica mondiale del 1964, e sue successive revisioni"*. Alcuni punti del Disegno di Legge riguardano direttamente i CER; infatti i decreti di attuazione di questa legge dovranno anche:

- individuare i compiti e le finalità dei CER locali;
- prevedere la sospensione dell'attività dei comitati etici che non rispettano i termini e le procedure previsti dalla normativa vigente.

Ricordiamo che il portale europeo dei trial clinici, che permetterà l'effettiva implementazione del Regolamento, dovrebbe diventare operativo nell'autunno del 2018.

## Il destino dei CE

Il Regolamento prevede che la definizione del ruolo dei CER nel processo di approvazione di una sperimentazione clinica sia lasciata ad ogni Stato Membro. Al momento non sono disponibili dichiarazioni ufficiali su quale sarà il futuro assetto dei CER in Italia, in termini di numero e di competenze.

Nell'estate del 2015, l'allora direttore dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Luca Pani, nel corso di un'intervista ad un giornale nazionale, ha affermato la necessità, a suo dire dettata dal Regolamento, di dotarsi di un unico CER nazionale, eliminando i CER locali. Questa affermazione ha suscitato un intenso dibattito sulla stampa, tra i sostenitori dei CE locali e coloro che ne chiedevano l'abolizione. È stato comunque fatto notare da più voci che il Regolamento prevede un unico parere a livello nazionale, non unico CER nazionale<sup>7</sup>.

Un CER nazionale che esaminasse circa 600-700 sperimentazioni all'anno (50-60 al mese) richiederebbe ai propri componenti un grosso impegno, difficilmente conciliabile con una professione a tempo pieno, specialmente nel caso dei clinici.

Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica è intervenuto con una mozione, sostenendo, tra le varie soluzioni possibili, l'istituzione di un comitato etico nazionale, che funga da riferimento a livello internazionale e coordini un numero limitato di comitati etici territoriali e/o settoriali con competenze per aree terapeutiche. Questo comitato potrebbe valutare direttamente alcuni studi ed affidarne altri ai comitati territoriali o settoriali<sup>8</sup>. Si tratterebbe di una soluzione intermedia, ma difficilmente praticabile sul piano organizzativo, visti i tempi stretti di valutazione imposti dal nuovo Regolamento.

L'ipotesi che sembra più plausibile è che avverrà un'ulteriore riduzione dei CER (per arrivare ad un CER per le Regioni piccole, a 3-4 per quelle più grandi) e che quelli rimanenti verranno incaricati, a turno, di collaborare con l'AC nel redigere la relazione di valutazione. In questa eventualità, dovrà essere definita la modalità di scelta del CER: in Francia, ad esempio, il CER viene individuato dall'AC in modo randomizzato

---

<sup>6</sup> Disegno di Legge "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali, nonché disposizioni per l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute (<http://www.senato.it/leg/17/BGT/Schede/Ddliter/46969.htm>)

<sup>7</sup> Una rassegna stampa su questo dibattito ed ulteriori commenti sull'argomento sono disponibili sul sito di RICERC@, utilizzando il tag "comitati etici" (<https://retecomitatietici.apss.tn.it/>)

<sup>8</sup> Mozione sull'attuazione del regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (disponibile su: <http://bioetica.governo.it/it/documenti/mozioni/anno-2015/>)

(cioè casuale), mentre in Spagna viene scelto direttamente dal promotore, generando una situazione ad alto rischio di conflitto di interessi.

La riduzione del numero di CER locali si renderà necessaria anche per motivi economici, a causa della riduzione degli introiti derivanti dalle tariffe; infatti, il Regolamento prevede un solo pagamento da parte dei promotori per Stato Membro e una riduzione delle tariffe per i Promotori no profit.

Poiché la legislazione italiana stabilisce che le tariffe pagate dai promotori debbano garantire la completa copertura delle spese di funzionamento dei CER e degli uffici di segreteria, molti CER non saranno più economicamente sostenibili. Il Regolamento amplifica gli effetti di una “stortura”, peraltro presente anche in altri Paesi: che i CER debbano “auto sostentarsi”, a differenza di tutte le altre commissioni/comitati presenti in una struttura pubblica. Questa impostazione rafforza l’opinione che essi siano “corpo estranei” al servizio sanitario, oltre a renderli più vulnerabili alle pressioni dei “finanziatori”.

Per ovviare alla riduzione delle tariffe, alcune Regioni stanno già riducendo progressivamente i propri CER, anche prima che vengano approvate indicazioni ufficiali a livello nazionale; in Emilia Romagna, ad esempio, una Deliberazione della Giunta regionale approvata lo scorso marzo ha previsto l’istituzione di un Comitato regionale e di tre Comitati di area vasta, in sostituzione degli attuali nove CER.

È importante ricordare che i CER locali dovranno comunque continuare a garantire la valutazione di tutti gli studi che non ricadono sotto il Regolamento, per i quali non è al momento previsto un parere unico a livello nazionale. È auspicabile che le Regioni, nel prendere decisioni sulla riorganizzazione, tengano in considerazione tutte le attività effettivamente svolte dai propri CER.

### **I vantaggi**

Il principale scopo dichiarato del Regolamento è quello di semplificare e uniformare le procedure e garantire tempi certi per l’approvazione delle sperimentazioni, in modo da rendere l’Europa più competitiva nel campo della ricerca sui medicinali. È verosimile che quando il Regolamento sarà pienamente attivo ed il portale europeo funzionante, la vita dei promotori sarà effettivamente più facile ed i tempi per l’avvio delle sperimentazioni saranno probabilmente più brevi...

L’Agenzia Italiana del Farmaco sostiene che questa semplificazione si tradurrà in un vantaggio anche per i pazienti, che potranno accedere in tempi più rapidi a farmaci innovativi. In realtà, poiché la sperimentazione clinica serve proprio a verificare l’efficacia e la sicurezza dei nuovi farmaci, nessuno può garantire che i pazienti trarranno un beneficio da un accesso più rapido alle sperimentazioni.

La semplificazione introdotta dal Regolamento potrà tradursi in un vantaggio per i cittadini se verrà sfruttata per condurre studi con obiettivi di salute pubblica, finalizzati ad ottimizzare l’uso ed a migliorare la sicurezza dei medicinali già in commercio.

Un elemento favorevole introdotto dal Regolamento è la possibilità di effettuare sperimentazioni in condizioni di emergenza, che in precedenza erano ostacolate dalla impossibilità di informare preventivamente il soggetto ed acquisirne il consenso; tuttavia, questa previsione sicuramente positiva non potrà essere direttamente implementata, in quanto la normativa italiana prevede attualmente la legittimità e liceità di un trattamento solo a fronte del consenso del soggetto, previamente informato.

Anche per altri aspetti sarà necessario modificare il quadro normativo attuale, salvo il concreto pericolo che il Regolamento non possa essere attuato.

### **Gli svantaggi**

Il Regolamento ripropone la ormai (si credeva!) superata separazione tra aspetti scientifici ed aspetti etici, prevedendo che i CER possano essere coinvolti solo nell’esame della parte II del dossier ed esclusi dalla parte I, che riguarda la valutazione dei rischi e dei benefici per i soggetti partecipanti, la rilevanza della sperimentazione e gli aspetti metodologici (disegno dello studio, numerosità, test statistici, ecc.).

La decisione di coinvolgere o meno i CER nella valutazione degli aspetti “scientifici” è lasciata ai singoli Stati membri. In Francia, ad esempio, i CER sono stati esclusi dall’esame della parte I del dossier, mentre in Spagna ed in Germania la valutazione viene effettuata congiuntamente da un CER e dall’AC.

In Italia, è probabile che il CER incaricato a livello nazionale verrà coinvolto anche nella valutazione di alcuni aspetti della parte I; tuttavia, poiché le valutazioni del CER e dell’AC si sovrapporranno in parte, non è chiaro cosa accadrà in caso di disaccordo tra i due. È comunque evidente che il Regolamento assegna all’AC il coordinamento del processo, con il rischio che il CER venga “declassato” al ruolo di consulente dell’AC.

Ma l’aspetto più preoccupante è che il requisito principale richiesto ad un CER è il rispetto dei tempi e delle procedure: *“Member States shall ensure that the timelines and procedures for the review by the ethics committees are compatible with the timelines and procedures set out in this Regulation”* (articolo 4).

L’efficienza ovviamente è una caratteristica positiva, ma non può essere l’unica e non deve essere quella principale, per degli organismi che hanno il compito di garantire il benessere e la sicurezza delle persone che partecipano alle sperimentazioni. Da questo punto di vista, il Regolamento sulla sperimentazione clinica dei medicinali e la dichiarazione di Helsinki si pongono su livelli nettamente diversi e forse inconciliabili<sup>9</sup>.

---

<sup>9</sup> La dichiarazione di Helsinki - Gaia Marsico (disponibile su: <https://retecomitatietici.apss.tn.it/dalleggere/2014/11/25/dichiarazione-di-helsinki/>)