

Avvicinare la ricerca a pazienti e “non addetti ai lavori”? Alcune considerazioni di etica sul Regolamento (EU) 536/2014

Chiara Mannelli, Carlo Petrini*

BRINGING RESEARCH CLOSER TO PATIENTS AND LAY PERSONS? ETHICAL CONSIDERATIONS ON REGULATION (EU) 536/2014

ABSTRACT: Regulation (EU) 536/2014 abrogates Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council and was created with the aim of centralizing and optimizing the process of evaluation of clinical trials in Europe. The innovations directly or indirectly introduced by the Regulation 536/2014 intervened on the progressive involvement of patients and lay persons in research. Such implications, of ethical relevance, will be explored in this contribution in relation to the theme of the composition of the ethics committees, the independence required by the Regulation, and the dissemination of clinical trials results.

KEYWORDS: Regulation (EU) No 536/2014; Ethics; Research; Patient Involvement; Ethics Committees

ABSTRACT: Il Regolamento (UE) 536/2014 abroga la Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio e nasce con l’obiettivo di centralizzare e ottimizzare il processo di valutazione delle sperimentazioni cliniche in Europa. Le novità direttamente o indirettamente introdotte dal Regolamento 536/2014 sono intervenute sul progressivo coinvolgimento di pazienti e non addetti ai lavori nella ricerca. Tali implicazioni, di rilevanza etica, saranno approfondite nel presente contributo in relazione al tema della composizione dei comitati etici, dell’indipendenza richiesta dal Regolamento e della diffusione dei risultati relativi alle sperimentazioni cliniche.

PAROLE CHIAVE: Regolamento (UE) n. 536/2014; Etica; Ricerca; Coinvolgimento del paziente; Comitati etici

SOMMARIO: 1. Regolamento (EU) 536/2014 – 2. L’indipendenza dei Comitati Etici – 3. La composizione dei Comitati Etici – 4. La disseminazione dei risultati – 5. Alcune considerazioni conclusive.

* Chiara Mannelli, Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità. Mail: chiara.mannelli@iss.it; Carlo Petrini, Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità e Presidente del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici. Mail: carlo.petrini@iss.it. Contributo su invito.

1. Il Regolamento (EU) 536/2014

Il Regolamento (EU) 536/2014 (da ora in avanti Regolamento), pubblicato in Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea il 27 maggio 2014, abroga la Direttiva 2001/20/CE (da ora in avanti Direttiva) del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea e nasce con l'obiettivo di «assicurare la robustezza e l'affidabilità dei dati sulle sperimentazioni cliniche in tutta l'Unione, garantendo il rispetto dei diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti»¹, uniformando e semplificando le procedure autorizzative tra gli Stati Membri. Sebbene in vigore dal 16 giugno 2014, il Regolamento è divenuto operativo solamente in data 31 gennaio 2022. Tale finestra temporale è relativa al fatto che i tempi di applicazione del Regolamento erano vincolati, ai sensi dell'art. 82, alla verificata funzionalità, da parte della Commissione, del portale UE – punto unico di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche – e della banca dati UE – contenente i dati e le informazioni presentati per ciascuna sperimentazione identificata da un numero unico. La realizzazione del portale e della banca dati ha richiesto più tempo del previsto ed è stata comunicata con Decisione della Commissione datata 13 luglio 2021. Una volta pubblicata la Decisione in Gazzetta Ufficiale dovevano decorrere, ai sensi dell'art. 99 del Regolamento, sei mesi per l'applicazione dello stesso.

Nelle more dell'applicazione del Regolamento, gli Stati Membri hanno provveduto, singolarmente, ad un riassetto interno volto all'allineamento al nuovo iter valutativo degli studi, che differisce profondamente da quanto previsto dalla Direttiva. Una delle principali novità introdotte dal Regolamento riguarda la ripartizione dell'iter di valutazione in due parti distinte, disciplinate dall'art. 6 e dall'art. 7 del Regolamento e l'espressione di un unico parere a livello comunitario che prevede la possibilità, per ciascuno Stato Membro, di accettare o meno la decisione, ottimizzando significativamente il processo. Lo sviluppo della ricerca e l'operato dei comitati etici è, da tempo, orientato ad un coinvolgimento consapevole e ad un progressivo avvicinamento dei pazienti e dei “non addetti ai lavori”. Tali dimensioni hanno risentito delle novità introdotte, direttamente o indirettamente, dal Regolamento. In particolare, in base all'art. 9, comma 3, «Alla valutazione partecipa almeno un non addetto ai lavori»² e in base all'art. 37, comma 4, entro un anno dal termine della sperimentazione, il promotore deve presentare «una sintesi scritta in modo comprensibile ai non addetti ai lavori». La partecipazione dei pazienti e dei “non addetti ai lavori” di particolare rilevanza etica, verrà approfondita nel presente contributo in relazione al tema dell'indipendenza dei comitati etici, della loro composizione e alla diffusione dei risultati della sperimentazione.

2. L'indipendenza dei Comitati Etici

Il Regolamento evidenzia l'importanza dell'indipendenza delle persone incaricate di valutare la domanda. A tale riguardo, il “considerando” 18 recita: «[...] Le persone incaricate di valutare la domanda dovrebbero essere indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli

¹ Regolamento (UE) N.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE, Considerando 85.

² Regolamento (UE) N.536/2014, art. 9 comma 3.

sperimentatori coinvolti, nonché esenti da qualsiasi indebito condizionamento.» Analogamente, all’articolo 9, si legge: «Gli Stati membri garantiscono che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica e dagli sperimentatori coinvolti nonché dai finanziatori della sperimentazione clinica, e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento»³.

In Italia, l’interpretazione prevalente del concetto di “indipendenza” relativo all’articolo 9 e al considerando 18 del Regolamento, sebbene non ancora formalizzata in un provvedimento applicativo, pare orientata all’assegnazione della valutazione dello studio – con l’eventuale espressione di preferenza dello sperimentatore – ad un comitato etico territoriale la cui sede non sia, in alcun modo, coinvolta nella sperimentazione. Tale interpretazione sembrerebbe sottintendere che l’unico modo per assicurare l’indipendenza delle persone che prendono parte alla valutazione sia accertarsi che il centro presso il quale è istituito il comitato etico, di cui i valutatori in questione sono componenti, non sia in alcun modo coinvolto nella sperimentazione.

L’importanza di una revisione indipendente è centrale in quanto permette di fornire una valutazione il più possibile obiettiva e imparziale dello studio, evidenziando eventuali criticità e, in particolare, conflitti di interessi. Ma tale significatività ha sempre rappresentato uno fra gli obiettivi principali della valutazione degli studi, fin dalla definizione del comitato etico fornita dal Decreto 15 luglio 1997 che, all’art. 4 recita: «I Comitati etici indipendenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali sono istituiti secondo le indicazioni e nel rispetto dei requisiti minimi di cui al paragrafo 3 dell’allegato 1 al presente Decreto»⁴. Il tema dell’indipendenza è ripreso anche dal Decreto 18 marzo 1998 in cui all’allegato 1, articolo 1, comma 1.1 il comitato etico è definito: «un organismo indipendente, costituito nell’ambito di una struttura sanitaria o di ricerca scientifica e composto secondo criteri di interdisciplinarietà»⁵ e dal Decreto legislativo 24 giugno 2003 n.211 in cui il comitato etico è definito un «organismo indipendente composto di personale sanitario e non che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela [...]»⁶.

Alla luce di quanto riportato, occorre evidenziare come l’indipendenza “sostanziale” del comitato e, quindi, dei membri valutatori, rappresenti una delle fondamenta della funzione e della missione dei comitati etici. Tale rilevanza non risulta, dunque, acquisita con l’introduzione del Regolamento 536 ma, anzi, ha radici precedenti.

Mentre non è in alcun modo in discussione la necessità di mantenere e garantire, senza eccezioni, un’indipendenza “sostanziale” dei valutatori, ciò che il presente contributo vuole evidenziare è la problematicità associata all’accezione di indipendenza “geografica” proposta dall’interpretazione italiana

³ Regolamento (UE) N.536/2014, art. 9.

⁴ Ministero della Sanità, Decreto 15 luglio 1997, *Recepimento delle linee guida dell’UE di buona pratica clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali*, GU 18 agosto 1997, n. 191 (suppl. ord. n. 162).

⁵ Ministero della Sanità, Decreto 18 marzo 1998, *Linee guida di riferimento per l’istituzione e il funzionamento dei comitati etici*, GU 28 maggio 1998, n. 122.

⁶ Decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*, GU 9 agosto 2003, n. 184 (Suppl. ord. 130).

prevalente del Regolamento che, secondo il parere di chi scrive, è associata a potenziali rischi non commisurati ai benefici. A tale riguardo, l'interpretazione sembra non tener sufficientemente in considerazione la differenza tra gli antichi "comitati etici" dei centri di sperimentazione, riformati, al tempo, con la legge 8 novembre 2012, n. 189 e relativo decreto 8 febbraio 2013, e gli istituendi "comitati etici territoriali" a nomina regionale, con sede presso centri di ricerca.

Le criticità associate all'interpretazione così stringente e "geografica" dell'indipendenza delle persone coinvolte nella sperimentazione, introdotta dal Regolamento 536, sono, da una parte, di natura logistico-organizzativa: se uno studio dovesse coinvolgere, a livello nazionale, la totalità dei centri dedicati alla sperimentazione in una determinata area di specializzazione, in via ipotetica si potrebbe rischiare di assegnare la valutazione dello studio a un comitato etico indipendente dalla stessa, ma con una esperienza nella materia meno approfondita. Ma le criticità più rilevanti da una prospettiva di etica, che discendono da un'interpretazione "geografica" del concetto di indipendenza, sono relative al necessario allontanamento dei pazienti coinvolti nella sperimentazione dal comitato etico responsabile della valutazione. Secondo il parere di chi scrive, tale separazione rappresenta un'inversione di sensibilità rispetto alla prospettiva di avvicinare pazienti e ricercatori nel comune obiettivo costituito dal progresso scientifico. Un allontanamento forzato rischierebbe di vanificare gli sforzi volti a sfatare il mito del comitato etico quale organo meramente burocratico e a diffondere, invece, la consapevolezza di quanto la sua funzione sia centrale per il paziente, proprio in virtù delle immediate ricadute del suo operato.

Tale allontanamento pare confermare un'interpretazione rigida e restrittiva del conflitto di interessi, che era già emersa in modo evidente con il comma 4 dell'art. 6 del decreto legislativo 14 maggio 2019, nel quale si escludeva a priori qualsiasi sperimentatore che avesse avuto precedenti collaborazioni con il promotore. La disposizione prevista in tale comma fu poi fortemente ammorbidita con un emendamento introdotto nell'ambito del dibattito per la conversione in legge del decreto-legge 19 maggio 2020 n. 34 (cosiddetto "Decreto Rilancio", poi convertito nella legge 17 luglio 2020, n. 77).

Interpretare, dunque, l'indipendenza prevista dal Regolamento come meramente "geografica" rischia di sminuire la funzione dei comitati etici a garanti di una etica slegata dai suoi contesti di applicazione.

3. La composizione dei Comitati Etici

Nell'ambito del profondo riassetto che sta coinvolgendo i comitati etici in Italia, tanto da poter, in un certo senso, considerare obsoleto l'impiego di tale espressione nell'accezione generica, la composizione dei comitati etici non è stata oggetto di riforma a livello comunitario. Con qualche piccola eccezione, si prevede che i profili professionali designati per valutare gli studi rimangano sostanzialmente inalterati rispetto a quanto stabilito dal decreto 8 febbraio 2013, nonostante la mutata sensibilità rispetto ai valori e al ruolo del comitato etico nella ricerca.

Il decreto 8 febbraio 2013 delinea i criteri per la composizione dei comitati etici stabilendo che, tra i componenti, debbano figurare tre clinici; un medico di medicina generale; un pediatra; un biostatistico; un farmacologo; un farmacista del servizio sanitario regionale; in relazione agli studi svolti nella propria sede, il direttore sanitario o un suo sostituto permanente e, nel caso degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, il direttore scientifico dell'istituzione sede della sperimentazione; un

esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale; un esperto di bioetica; un rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione; un rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti; un esperto di dispositivi medici; in relazione all'area medico-chirurgica oggetto dell'indagine con il dispositivo medico in studio, un ingegnere clinico o altra figura professionale qualificata; in relazione allo studio di prodotti alimentari sull'uomo, un esperto di nutrizione; in relazione allo studio di nuove procedure tecniche, diagnostiche e terapeutiche, invasive e semi invasive, un esperto clinico del settore; in relazione allo studio di genetica, un esperto in genetica.

Tuttavia, gli sforzi volti ad un progressivo avvicinamento dei pazienti e dei “non addetti ai lavori” al mondo della scienza e al valore di una ricerca partecipata e collaborativa non si sono tradotti in un rafforzamento, all'interno del comitato etico, della qualità della prospettiva interdisciplinare con cui è importante approcciare la valutazione gli studi. A tale riguardo è doveroso evidenziare come un auspicabile ampliamento delle prospettive nella valutazione non debba in alcun modo incoraggiare una sovrapposizione dei profili che compongono il comitato etico: il valore e la forza dell'interdisciplinarietà risiedono nella capacità di offrire un contributo alla valutazione, ciascuno per le proprie competenze, spesso insostituibili.

Per i Comitati Etici Territoriali (CET), secondo la bozza di decreto circolata in via ufficiosa, la composizione prevista dal decreto 8 febbraio 2013 rimarrebbe sostanzialmente inalterata. I Comitati Etici a valenza Nazionale (CEN), istituiti ai sensi dell'art. 2 comma 9 della legge 3/2018 hanno come particolarità la presenza di almeno 5 esperti di sperimentazioni cliniche negli ambiti di riferimento – tale disposizione è applicabile solamente per il CEN pediatrico e quello dedicato alle terapie avanzate –, mentre in tutti e tre è incluso un rappresentante del volontariato o associazionismo a tutela dei pazienti.

Un passo in avanti in tal senso è stato previsto nella composizione del Centro di coordinamento dei comitati etici territoriali per la sperimentazione clinica di medicinali a uso umano e di dispositivi medici, istituito ai sensi del comma 1 art. 2 della Legge 3/2018, che prevede la presenza di due componenti designati dalle regioni e almeno due delle associazioni a tutela dei pazienti più rappresentative in Italia. Tale disposizione è stata non solo applicata, ma anche rafforzata: sia nel primo mandato (decreto del Ministro della Salute 19 aprile 2018), sia nel secondo mandato (decreto del Ministro della Salute 27 maggio 2021), i componenti designati dalle associazioni a tutela dei pazienti sono tre (su un totale di quindici).

In tale ottica, è doveroso evidenziare come le criticità relative alla composizione dei comitati etici non riguardino solamente le professionalità coinvolte, ma anche i requisiti che queste devono dimostrare di possedere per essere considerate idonee. Di particolare rilievo per la valutazione di etica dello studio è il profilo dell'esperto in bioetica, al quale non corrisponde un percorso di formazione riconosciuto e ufficiale – occorre, tuttavia, evidenziare come, tale condizione, non sia limitata, purtroppo, al caso dell'esperto in bioetica. La mancanza di criteri a garanzia del percorso formativo e lavorativo dell'esperto può pregiudicare il livello del contributo fornito all'analisi da tale prospettiva. Tali aspetti sembrano costituire un'inversione di sensibilità rispetto ai valori e al ruolo rivestito dal comitato etico stesso – e a questo riconosciuto - e non sono stati oggetto di riforma nell'ambito dell'allineamento al Regolamento. Secondo il parere di chi scrive, si tratta di aspetti particolarmente rilevanti, per i quali si auspica una ridefinizione nel prossimo futuro.

4. La disseminazione dei risultati

Espressione concreta del coinvolgimento dei “non addetti ai lavori” nel processo di ricerca è l’articolo 37 del Regolamento, che introduce l’obbligo per lo sperimentatore di produrre, al termine dello studio, una sintesi scritta per i non addetti ai lavori come da allegato V del Regolamento. Tale disposizione rappresenta in modo chiaro l’intento comunitario di promuovere fattivamente il coinvolgimento e la partecipazione attiva di un pubblico non strettamente scientifico, che possa informarsi sul progresso della ricerca e beneficiare di una ampia disseminazione dei risultati. Tale orientamento non va in alcun modo inteso come un incoraggiamento a fornire al paziente gli strumenti per “curarsi” in autonomia, senza il supporto del medico specialista, la cui funzione rimane insostituibile. Il valore aggiunto della condivisione dei risultati con un pubblico non specialista, introdotta dall’articolo 37, risiede nella possibilità, offerta ai singoli individui, di avvicinarsi al mondo della ricerca apprendendo, studio dopo studio, l’evoluzione del progresso scientifico. Tale possibilità è particolarmente preziosa per i pazienti che hanno contribuito alla realizzazione dello studio attraverso la condivisione di materiale biologico, dati, esperienze e terapie, in quanto possono avere contezza del modo in cui sono state impiegate le risorse e capire le implicazioni del loro gesto. Se l’introduzione di una sintesi dedicata ai non addetti ai lavori ha il merito di “avvicinare” questi ultimi allo sviluppo del mondo scientifico, ciò è vero in maniera reciproca. Infatti, tale dimensione rappresenta, per i ricercatori, l’opportunità di ampliare le proprie prospettive e uscire dai confini del mondo scientifico, avvicinandosi a quello dei pazienti e dei cittadini.

5. Alcune considerazioni conclusive

L’applicazione del Regolamento 536/2014 sta rivoluzionando la sperimentazione clinica a livello europeo, lasciando a ciascuno Stato membro la possibilità di riorganizzarsi localmente in autonomia per quanto riguarda i comitati etici. In Italia, tale funzione è stata espletata dalla legge 3/2018 che, tra l’altro, ha introdotto disposizioni per modificare ampiamente l’assetto dei comitati etici. In tale ottica, il presente contributo si è soffermato sulle implicazioni che la riorganizzazione ha avuto (e avrà) sulla dimensione del coinvolgimento dei pazienti e dei “non addetti ai lavori” nel mondo della ricerca e, più in generale, nello sviluppo della scienza. Tale riflessione si articola a partire da tre nodi principali: il concetto di indipendenza dei comitati etici secondo l’interpretazione prevalente per l’applicazione dell’art. 9 e del considerando 18 del Regolamento; la composizione dei comitati etici e l’ampiezza della prospettiva con cui sono validati gli studi; l’articolo 37 del Regolamento e le implicazioni per la disseminazione dei risultati.

Se l’orientamento dei comitati etici e del mondo della ricerca è stato, negli ultimi anni, volto ad incoraggiare un coinvolgimento attivo e partecipativo dei pazienti e, più in generale, dei singoli cittadini – come dimostrano il crescente riconoscimento delle esperienze dei pazienti, del ruolo delle associazioni a tutela dei pazienti, della partecipazione dei cittadini allo sviluppo della scienza tramite giornate dedicate – l’applicazione del Regolamento in Italia rischia di non valorizzare questo aspetto in maniera significativa. Infatti, l’interpretazione prevalente legata all’indipendenza richiesta ai comitati etici impedisce al comitato etico che ha sede presso un centro di valutare gli studi che verranno condotti sui pazienti afferenti al centro medesimo, rischiando di rompere quella preziosa continuità, faticosamente costruita, tra comitato etico e paziente. Anziché un’esclusione a priori del comitato etico collocato

presso un centro partecipante alla sperimentazione, parrebbe preferibile una valutazione caso per caso, considerando non solo la presenza o assenza di conflitti, ma anche il loro grado (minimo, moderato, elevato): minimi conflitti di interesse, che non pregiudichino in alcun modo la conduzione della sperimentazione, potrebbero non essere motivo di esclusione. Allo stesso modo, la riorganizzazione in atto non ha previsto, nella composizione dei comitati etici, una maggiore apertura nei confronti dei “non addetti ai lavori” che avrebbero potuto conferire alla valutazione degli studi un significativo ampliamento di prospettive. Particolarmente rilevante nell’ottica di una maggiore inclusione di prospettive esterne al mondo scientifico è, invece, rappresentata dall’articolo 37 del Regolamento che, intervenendo significativamente sulla disseminazione dei risultati, costituisce un tassello concreto, non solo per l’avvicinamento dei pazienti e dei cittadini al mondo della scienza, ma anche per quello dei ricercatori al mondo dei pazienti.

Focus on