

Parte quinta

ALCUNE PROBLEMATICHE BIOETICHE

Cap. 16 LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

SCHEMA DEL CAPITOLO

Introduzione

1. Alcuni elementi di storia

2. Etica e scienza

3. In percorso sperimentale

4. Etica e sperimentazioni

5. Tematiche etiche particolari

5.1. La sperimentazione clinica nei soggetti più vulnerabili

5.1.1. La sperimentazione clinica in età pediatrica

5.1.2. La sperimentazione clinica con adulti incapaci di fornire validamente il proprio consenso informato

5.1.3. La sperimentazione sulle popolazioni dei Paesi del terzo e quarto mondo

5.1.4. La sperimentazione sull'embrione umano

5.2. Informazioni genetiche e materiale biologico

5.3. L'uso del placebo

Conclusione

Exrursum (1): Il dono del Ministero della Salute alle industrie farmaceutiche

Exrursum (2): La sperimentazione sugli animali

Exrursum (3): I Comitati di Bioetica

Exrursum (4): Il Comitato Nazionale di Bioetica

Introduzione

La vita umana ha raggiunto livelli di benessere sempre maggiori, usufruendo anche delle sperimentazioni cliniche sviluppatasi prevalentemente negli ultimi decenni del secolo scorso, al punto che oggi sperimentazione e ricerca si caratterizzano come indispensabili nell'arte medica.

I tentativi di sperimentazione sull'uomo sono antichi quanto la medicina, ma solo dalla metà dell'Ottocento con il fisiologo francese *C. Bernard* (1813-

1879)¹, debuttò l'attività sperimentale nel significato moderno con la sintesi di due tradizioni: *razionalista*, che basandosi su conoscenze derivanti da modelli teorici, privilegiò il ragionamento "a priori", ed *empirista*, che assunse come metodo l'approccio empirico ed osservazionale dei fenomeni fisiopatologici.

A metà del XX secolo si diffuse nella comunità scientifica e nell'opinione pubblica anche la sensibilità ai problemi etici connessi alle sperimentazioni cliniche, poichè alcune ricerche furono condotte esponendo a rischi mortali categorie vulnerabili o emarginate della popolazione. Si attuarono, di conseguenza, strategie caratterizzate da strette interazioni tra profilo etico, deontologico, scientifico e giuridico.

1. Alcuni elementi di storia

La nascita della medicina razionale è da attribuirsi ad *Ippocrate*, il "padre" della medicina moderna, che visse tra il 460 a.C. e il 370 a.C. nell'isola di *Kos*. Di conseguenza, nelle *polis* greche, ebbe origine anche la medicina occidentale.

Per quanto riguardava l'aspetto sperimentale, rudimentali ed elementari studi furono condotti dai greci e dai romani nei primi secoli dell'epoca cristiana. Ad esempio, *Celso* e poi *Tertuliano*, rivolsero gravose accuse ad alcuni medici alessandrini (*Erofilo e Erasistrato*), accusandoli di praticare la vivisezione sui prigionieri e gli schiavi per verificare "dal vivo" le loro teorie e l'efficacia di alcuni medicinali².

Nell'*alto medioevo* la medicina fu essenzialmente pratica, fondata sull'insegnamento diretto e sull'utilizzo di terapie consacrate dalla tradizione. Era però carente di un sistematico progresso della conoscenza nel quale la sperimentazione potesse assumere una funzione determinante.

Influente in questa epoca fu *Avicenna* (980-1037), medico, scienziato, fisico e filosofo così descritto da G. Cosmacini: "l'Avicenna filosofo è tutt'uno con l'Avicenna scienziato. La medicina è accorpata alle altre scienze ed integrata alla filosofia. L'arte della cura è integrata alla concezione generale dell'uomo nella sua totalità antropologica, nella sua unità psicofisica, nella sua relazione con il mondo"³.

Avicenna nel testo "Il canone della medicina" presentò la prima regola della sperimentazione, anticipando le normative che diverranno i cardini dei trials clinici moderni⁴.

¹ G. Bernard, fu definito da I. B. Cohen dell' università di Harvard nella prefazione al testo *Un'introduzione allo studio della medicina sperimentale*: "uno dei più grandi fra tutti gli uomini di scienza".

² Cfr.: G. BRIEGER, *Human experimentation: history*, in *Encyclopedia of Bioethics*, op. cit, pp. 648-691.

³ G. COSMACINI, *L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità ad oggi*, Laterza, Roma-Bari 1997, pg. 152.

⁴ Avicenna, nell'opera "Il canone della medicina" scrisse:

“1. Il farmaco deve essere privo di qualsiasi componente esterna.

2. Esso deve essere utilizzato su una malattia semplice e non composita.

3. Il farmaco deve essere testato con tipi contrari di malattia, perché alcune volte un farmaco cura una malattia per le sue qualità essenziali ed un'altra per le sue qualità accidentali.

Nel *basso medioevo*, con la fondazione di vari ospedali, si svilupparono conoscenze mediche più specialistiche che trovarono totale significato con la nascita della clinica; di conseguenza, la medicina, abbandonò le concezioni cosmologiche e antropologiche.

Per quanto riguarda il settore sperimentale, le attività di ricerca, con caratteristiche elementari, continuarono nel primo millennio e anche nei secoli successivi accompagnate da appelli alla prudenza, essendo, fin dall'inizio, la sperimentazione clinica attraversata dal conflitto tra il rispetto dell'uomo malato e l'interesse scientifico.

Il primo *trial clinico* fu condotto involontariamente dal chirurgo francese A. Paré (1510-1590). Nel 1537, impiegò una miscela di trementina, olio di rosa e rosso d'uovo, per prevenire l'infezione nelle ferite da battaglia, rilevando che il nuovo trattamento fu alquanto efficace.

C. Wren (1632-1723), intuì l'opportunità di testare gli animali, in particolare i cani, iniettando per via endovenosa dei liquidi, osservandoli e poi protocollando le loro reazioni.

G. Aselli (1581-1626), vivisezionando dei cani, mostrò i "vasi chiliferi", fornendo un apporto determinante per l'eliminazione del mito galenico della centralità del fegato nella fisiologia. Ma R. Bacone (1214-1294), scienziato inglese, filosofo e frate francescano, sottolineava la criticità per il medico ad eseguire sperimentazioni sugli esseri umani viventi: "per la nobiltà della materia su cui lavorava e per il corpo su cui non si poteva compiere nessun errore"⁵.

Il settecento si contraddistinse per la "rivoluzione demografica", e la salute pubblica acquisì ampia rilevanza, ad esempio, con l'istituzione del "medico condotto". Si praticarono, inoltre, i primi rudimentali vaccini e fu introdotta la "quarantena".

In questo secolo le sperimentazioni cliniche aumentarono ed alcuni medici testarono, con gesti di altruismo, potenziali cure anche su se stessi o arruolando i parenti.

E. Valli (1755-1812), medico e fisico, nel 1788 testò, senza successo, vaccini per la peste e la rabbia che gli causarono una morte prematura a Cuba dove era giunto per studiare la "febbre gialla".

L. Spallanzani (1729-1799), gesuita e biologo, fu uno studioso della fisiologia gastroenterologica, e le sue ricerche risultarono essenziali nel dimostrare che il processo digestivo consiste anche in un decorso di azione chimica a livello gastrico, indispensabile per l'assorbimento dei nutrienti. Egli stesso, assunse più volte cibi diversamente preparati, che gli procurarono enormi danni.

4. La qualità del farmaco deve corrispondere alla forza della malattia. Per esempio, esistono farmaci, il cui calore è minore che la freddezza di alcune malattie, cosicché essi potrebbero non avere affetti su tali malattie.

5. Il tempo di azione deve essere ben osservato, cosicché l'essenziale e l'accidentale non siano confusi.

6. L'effetto di un farmaco deve essere visto accadere costantemente o in molti casi, se ciò non avviene, deve essere considerato un effetto accidentale.

7. L'esperimento deve essere fatto su un corpo umano, testare un farmaco su un leone o su un cavallo potrebbe non dimostrare niente circa il suo effetto sull'uomo" (IBN SINA, *The book of the canon of medicine*, The Medical Press, New York 1970, pg. 73).

⁵ R. BACONE, *Opera quaedam hactenus inedia*, Vol 1, Londra 1895, pg. 543.

E. Jenner (1749-1823), medico britannico, rinomato per la scoperta del vaccino contro il vaiolo fu reputato "il padre dell'immunizzazione".

Nell' Ottocento fu scoperta dai dentisti di Boston *W. T. Green Morton* (1819-1868) e *H. Wells* (1815-1848) l'anestesia generale, risolvendo una criticità della chirurgia.

E' dello stesso periodo *O. Schmiedeberg* (1838-1921) identificato il fondatore della moderna farmacologia.

E con la presentazione a Parigi della "teoria dei germi", *L. Pasteur* (1822-1895), rivelò al mondo scientifico che le malattie sono scatenate da microrganismi che a loro volta sono trasmissibili.

Questo secolo vedrà, inoltre, la nascita della *Teoria della evoluzione*, espressione antropologica del positivismo.

Nel secolo XIX notiamo un notevole sviluppo anche nel settore sperimentale.

Figura rilevante fu appunto *L. Pasteur*, un esperto della sperimentazione umana, ben consapevole delle implicazioni etiche del suo operare. Fra le ricerche che condusse, una prevalse sulle altre: lo studio della "rabbia", malattia infettiva grave, dovuta ad un virus, e trasmessa all'uomo dalla saliva degli animali infetti, particolarmente dei cani. Il 1 marzo 1886, *Pasteur* annunciò all'Accademia delle Scienze di Parigi che delle trecentocinquanta persone sottoposte al trattamento preventivo, solo una era deceduta.

Nel 1863 si intraprese l' *uso del Placebo* e nel 1923 fu introdotta la *tecnica della randomizzazione*.

Ma accanto ad atti meritevoli di plauso, con il trascorrere degli anni e con il moltiplicarsi degli studi clinici, *si attuarono sperimentazioni eticamente discutibili* su soggetti deboli, popolazioni vulnerabili, oppure remunerate.

Visse in questo tempo anche *C. Bernard*, che come già affermato, fu un riferimento autorevole nella storia della sperimentazione clinica, avendo applicato il metodo scientifico e sperimentale alla medicina, inquadrato in un opportuno contesto etico. Collocò la sperimentazione nella prassi medica ma con confini ben delineati. Per questo scrisse nell' "Introduzione allo studio della medicina sperimentale": "Il principio della moralità medica e chirurgica consiste nel non effettuare mai sull'uomo un esperimento che possa essere in qualche modo dannoso per lui, anche se il risultato potrebbe essere molto vantaggioso per la scienza, ossia per la salute degli altri"⁶. "La morale non proibisce di fare esperimenti sul prossimo né su noi stessi; nella vita di tutti i giorni ogni uomo fa esperimenti su altri uomini. La morale proibisce solo di far del male al prossimo. Perciò, fra tutti gli esperimenti che si possono fare sull'uomo, bisogna proibire quelli che possono nuocere; gli esperimenti innocui invece devono essere permessi e quelli che possono fare del bene devono essere comandati"⁷. Di conseguenza: "esiste il dovere di sottomettersi alla sperimentazione e il diritto corrispondente di effettuarla qualora tale procedura

⁶ C BERNARD, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Garnier-Flammarion, Paris 1966; tr. It. *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Feltrinelli, Milano 1973 (2. ed), pg. 142.

⁷ *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, op. cit., pg. 114.

sia in grado di salvare una vita, curare una malattia, o portare benefici personali”⁸.

Ma, nonostante i progressi accennati, alla fine dell’800’, il metodo sperimentale si trova ancora agli inizi e le procedure erano scarse poichè la classe medica faticava a concepire le potenzialità delle sperimentazioni, e anche la giurisprudenza giudicava la ricerca un ingiustificato allontanamento dalla pratica clinica consolidata.

La medicina continuò il cammino di progresso nei primi cinquant’anni del XX secolo e anche la sperimentazione proseguì!

V. *Forssman* (1904-1979), premio Nobel per la Medicina nel 1954, da giovane medico nel 1929 sperimentò su se stesso un cateterismo cardiaco inserendo un tubicino nella vena del braccio destro raggiungendo il cuore. Quindi, con il catetere posizionato nel cuore, si recò in radiologia per eseguire una radiografia e documentare l’evento.

R. *Fisher* (1890-1962), statistico e matematico inglese, introdusse nel settore sperimentale la metodologia della randomizzazione e regolò la programmazione degli studi affinché i test statistici avessero validità scientifica.

Il 29 dicembre 1900, il Ministro Prussiano per gli Affari Religiosi, Educativi e Medici, approvò *la prima regolamentazione delle sperimentazioni cliniche*.

Questa normativa fu introdotta a seguito del “caso *Neisser*”. A. *Neisser* (1855-1916), docente di dermatologia all’università di *Breslau*, sperimentando un vacino per curare la sifilide, iniettò il siero sifilitico, senza informazione e consenso, a cinque donne prostitute e a tre bambini.

E G. A. *Hansen* (1841-1912) che identificò il battere della lebbra, fu condannato negli stessi anni, dalla corte di *Bergen*, per aver iniettato ad una donna, sprovvisto del suo consenso, materiale biologico di un malato di lebbra.

Ma eravamo solo all’inizio degli orrori, emersi in modo plateale e drammatico, nel *Processo di Norimberga* (20 novembre 1945 – 1 ottobre 1946) nei confronti dei gerarchi nazisti fautori di terribili crimini e promotori della Shoah. Una sessione del processo, il cosiddetto “Processo ai dottori”, giudicò la medicina Nazista e vari medici che avevano ordinato criminose sperimentazioni di farmaci, veleni e gas su alcuni gruppi razziali, su persone mentalmente ritardate e su prigionieri politici, trattandoli unicamente come “oggetto di ricerca” e procurandogli la morte tra atroci sofferenze.

Il mondo medico e scientifico, con il *Processo di Norimberga*, conobbe le aberranti sperimentazioni criminali condotte dai *Nazi Doctors*, e prese coscienza che la ricerca medica può essere utilizzata anche per commettere abominevoli crimini. Per questo, fu incorporato nella sentenza il *Codice di Norimberga*, che evidenziava le linee etiche irrinunciabili per scienziati e ricercatori che avrebbero nel futuro condotto le sperimentazioni sugli esseri umani⁹. E il consenso, volontario e informato, dei partecipanti agli studi clinici, divenne criterio etico-giuridico a livello mondiale.

⁸ *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, op. cit., pg. 151.

⁹ Cfr.: *Trials of war criminals before the Norimberg Military Tribunale under Control Council Law*, n. 10, col. II, D.C.: U.S. Government Printing Office, Washington 1949, pp. 181-190.

Dagli anni '50 del XX secolo si passò alla *medicina basata sull'evidenza*; protocolli standardizzati e avallati da studi scientifici, sostituirono opinioni ed esperienze personali.

Per quanto riguardava il settore sperimentale, nonostante il *Codice di Norimberga*, soprattutto la società americana dovette confrontarsi con progetti di ricerca assai discutibili a livello etico.

Ad esempio, nel 1963, al *Jewish Chronic Disease Hospital di Brooklyn*¹⁰, per stabilire se le condizioni debilitanti avrebbero portato a un ritardo dei fenomeni immunologici di rigetto, il gruppo di ricerca diretto da *C. M. Southan*, iniettò, a loro insaputa, cellule cancerose a ventidue pazienti anziani con malattie croniche. *H. Strass*, membro della Commissione di vigilanza dell'ospedale, citò in giudizio *Southan*, sospettando che la finalità dello studio fosse quella di provocare il cancro ai pazienti. Lo sperimentatore, si giustificò affermando che era del tutto ininfluenza che le cellule fossero o no cancerose; per l'età avanzata, gli anziani non avrebbero avuto effetti negativi.

Dal 1965 al 1971, si praticarono, con la finalità di approfondire l'epatite virale, sperimentazioni su oltre settecento bambini con patologie psichiatriche al *Willowbrook State School for Mentally Retarded Children di New York*. Bambini e ragazzi, dai 3 ai 10 anni, furono esposti deliberatamente al contatto con materiale proveniente da casi di epatite e poi furono curati con le immunoglobuline. Lo sperimentatore, *S. Krugman*, infettivologo, si giustificò dichiarando che i bambini avrebbero ugualmente contratto l'epatite a causa delle condizioni di sovraffollamento dell'Istituto. Ma, chi si rifiutava di partecipare allo studio, non era ammesso o era allontanato dalla scuola.

Altro caso tristemente famoso fu il *Tuskegee Syphilis Study*, una sperimentazione clinica condotta a *Tuskegee in Alabama* su 623 afro-americani dal 1932 al 1972, per appurare se la sifilide arrecasse ai neri, rispetto ad altre razze, danni superiori al sistema cardiovascolare o al sistema nervoso. Dei 623 arruolati, duecentoventitre erano sani e quattrocento affetti da sifilide, e per decenni non furono curati ma solo "osservati" nel decorso della loro malattia, anche quando il trattamento per la sifilide, la penicillina, era stato commercializzato. Di più; i nomi dei partecipanti allo studio furono resi noti, affinché nessun medico offrisse loro un adeguato trattamento.

Anche il nostro Paese, come affermò *G. Maccacaro*, il medico milanese fondatore di "Medicina Democratica", non era escluso da questi abusi: "In Italia, migliaia di persone sono sottoposte, quasi sempre a loro insaputa, ad esperimenti intesi ad accertare l'attività terapeutica e tossica di questo o di quel medicinale"¹¹.

¹⁰ Cfr.: H.K. BEECHER, *Experimentation in man.*, Journal of the American Medical Association 169 (1959), 461-478.

¹¹ G. MACCACARO, *Per una medicina da rinnovare*, Feltrinelli, Milano 1979, pg. 179.

2. Etica e scienza

Per arginare le ripetute brutture riportate in precedenza la *World Medical Association*, elaborò delle “Linee guida” note come *Dichiarazione di Helsinki*, che svilupparono ed ampliarono i dieci punti del *Codice di Norimberga*, indicando principi etici che la comunità medica non poteva trasgredire praticando la sperimentazione clinica sull’uomo. Questa Dichiarazione è “la pietra angolare”, a livello etico, della ricerca sperimentale.

Ma, anche dopo la pubblicazione della *Dichiarazione di Helsinki*, era consistente la convinzione dell’enorme potenzialità di manipolazione detenuta dagli scienziati e dai ricercatori, e contemporaneamente, della rilevanza della sperimentazione clinica per rendere migliore la qualità della vita dell’uomo. Era perciò impellente definire che il progresso della conoscenza è sinonimo di civiltà, unicamente se attuato con procedure eticamente corrette, affinché la scienza, che potrebbe soggiacere ad interessi lobbistici e alla “ragion di stato”, non si tramutasse in arma letale contro l’uomo. La complessità del problema è evidenziata dal fenomeno che dalla seconda metà del Novecento ad oggi, sono stati redatti oltre trecento codici etici e linee-guida bioetiche, e molti riguardano la sperimentazione cliniche sull’uomo¹².

La necessità di armonizzare i requisiti per la conduzione dei *trials* nei centri di ricerca europei uniformandoli a quelli internazionali, come pure la preoccupazione di assicurare il più alto *standard* etico a protezione dei soggetti arruolati, motivò la formazione, nel 1985, di un “Gruppo di lavoro” che elaborò nel 1988 le *Good clinical pratiche for trials on medical products in the European Community*, le cosiddette GCP, cioè le *Norme di Buona Pratica Clinica*. Al termine di sette revisioni, il testo fu formulato nella versione definitiva l’11 luglio 1990.

Inoltre, il 4 aprile 1997, gli Stati dell’Unione Europea firmano la *Convenzione di Oviedo sui diritti dell’uomo e la biomedicina*; nel documento alcuni paragrafi riguardavano la sperimentazione. Entrambi i documenti citati sono “strumenti giuridici internazionali” che salvaguardano la dignità e i diritti dell’uomo contro gli abusi dei progressi della scienza e della medicina, sottolineando fortemente che *il vantaggio della persona deve sempre prevalere su quello della scienza e della società*.

La *Dichiarazione di Helsinki* subì varie revisioni; in quella di *Tokyo* si stabilì che “il progetto e l’esecuzione di ogni fase della sperimentazione riguardante l’uomo debbono essere chiaramente definiti in un protocollo sperimentale che deve essere sottoposto ad un *Comitato Etico Indipendente* nominato appositamente a tale scopo” (art. 1,2). Di conseguenza, dagli anni Ottanta del XX secolo, fu favorita in molti Paesi l’istituzione dei Comitati di etica nelle strutture ospedaliere.

In Italia, i *Comitati Etici* sono *organismi indipendenti*, composti da professionisti con competenze medico-scientifiche e non, con la responsabilità

¹² Cfr.: U. TROHLER,, *Human Research: From Ethos to Law, from National to International Regulations*, in A.H. MAHLE – J. GEYER-KORDESH (a cura di), *Historical and Philosophical Perspectives on Biomedical Ethics. From Paternalism to Autonomy?*, Burlington 2002, pp. 95-117.

di garantire la validità scientifica di ogni studio sperimentale e il rigore nella conduzione, nonché la tutela della salute e i dei diritti dei soggetti coinvolti. Il “parere” del Comitato Etico è obbligatorio, ha valore vincolante ed è determinante per condurre la sperimentazione.

Il Comitato Etico esamina ogni studio clinico come richiesto dall’articolo 6 del Decreto Legislativo 211/2003 che metteva in evidenza che un Protocollo che non si propone obiettivi considerevoli, oppure è scarsamente scientifico, poco originale, insufficientemente innovativo, non è eticamente accettabile e di conseguenza non approvabile, poiché sottoporrebbe il paziente a disagi e rischi inutili.

I requisiti scientifici obbligatori sono: la chiarezza dell’interrogazione, l’esplicitazione dell’obiettivo, la razionalità dell’ipotesi scientifica, la rilevanza clinica del prodotto da sperimentare, la correttezza metodologica del programma di ricerca, la significatività statistica, l’attenzione alla letteratura internazionale, la corretta analisi dei risultati, la valutazione dello sperimentatore e la fattibilità logistica ed operativa dell’Ente sanitario di riferimento.

La finalità di una sperimentazione è perfezionare l’esistente, cioè acquisire informazioni attendibili e inedite dall’ipotesi formulata, ricordandosi della diversità tra reale novità terapeutica e semplice innovazione. Il valore della sperimentazione mantiene uno stretto rapporto anche con l’allocazione delle risorse; di conseguenza si comprende la scorrettezza etica nel produrre farmaci non superiori per efficacia a quelli già in commercio. Paradossalmente subiamo dallo Stato la riduzione delle risorse economiche per la ricerca, ma contemporaneamente, a volte, approviamo sperimentazioni “inutili.”

In sintesi: “quando si effettua una sperimentazione su esseri umani vengono ad essere coinvolte diverse esigenze:

- * Sviluppare il progresso scientifico.
- * Non violare la dignità della persona.
- * Promuovere il bene della collettività.
- * Rispettare l’autonomia dei soggetti interessati.

Il comportamento etico più corretto è quello che riesce a salvaguardare tutte queste esigenze. Su questa linea deve tendere il lavoro del Comitato etico”¹³.

3. Il percorso sperimentale

I farmaci sono un prodotto di ampio consumo, e di conseguenza, sempre più soggetti non solo ne traggono benefici, ma sono esposti anche al rischio di effetti collaterali. Per questo, la metodologia per approvare un nuovo medicinale, oltre che esigere un ampio tempo segue continue e ferree verifiche. L’evoluzione di una nuova molecola procede seguendo normative regolatorie sovra-nazionali e nazionali ed un percorso di indagini farmacologiche pre-cliniche e cliniche codificate internazionalmente.

¹³ A. ANZANI, “Il compito formativo dei Comitati etici e la formazione dei suoi componenti”, Intervento al 1° Corso interdisciplinare di aggiornamento per i membri dei Comitati etici organizzato dall’associazione “Società Umanizzata” di Milano, Sesto san Giovanni (Mi) 3 giugno 2009.

La “nascita” di un farmaco esordisce con l’individuazione di un’ipotesi di “bersaglio farmacologico”, ossia di un elemento o di un meccanismo biologico su cui intervenire per migliorare il decorso di una particolare malattia. Il “bersaglio” è vario spaziando da un virus a un batterio, da una proteina difettosa a un legame molecolare alterato...

Dal “bersaglio farmacologico” e dall’ipotesi proposta, si selezionano i “composti guida”, cioè alcune sostanze chimiche idonee ad ottenere un effetto terapeutico o ad influenzare un particolare meccanismo.

Dalla formulazione dell’ipotesi all’autorizzazione per l’immissione in commercio di un nuovo farmaco, occorrono mediamente 10/15 anni, e unicamente una molecola su migliaia, avvia il percorso di sperimentazione pre-clinica.

“L’ itinerario sperimentale” si articola in quattro fasi¹⁴, anche se a volte è difficoltoso elaborare rigorose divisioni poiché le differenze dei prodotti o delle metodologie di studio possono sovrapporre alcune. Al termine di ogni fase, i risultati determineranno se il futuro, ipotetico nuovo farmaco, continuerà il percorso, oppure se la sperimentazione dovrà interrompersi.

L’inizio delle fasi di studio sull’uomo è preceduta da meticolose ricerche in laboratorio con modelli matematici o test “in vitro” su campioni di una patologia (bersaglio terapeutico) per conoscere caratteristiche positive o negative del “principio attivo”¹⁵ oltre che informazioni preliminari su sicurezza, efficacia, tossicità, farmacocinetica¹⁶ e farmacodinamica¹⁷.

Segue poi la sperimentazione sugli animali, fondamentale non esistendo attualmente metodologie alternative.

Un Parere del Comitato Nazionale per la Bioetica riguardante la sperimentazione scientifica sugli animali, fornisce la giustificazione etica. “E’ nel nome stesso della salute dei viventi – non solo dei viventi umani, ma anche dei viventi non umani – che trovano le proprie giustificazioni etiche tutte le diverse forme di intervento umano sulla natura vivente, ivi comprese quelle attività – indubbiamente estreme che implicano il sacrificio di forme di vita”¹⁸. Il CNB, aveva già precisato in passato che la “ricerca biomedica sugli animali non è sinonimo di vivisezione”¹⁹.

Pertanto, la sperimentazione sugli animali, quando la finalità è la sicurezza della persona, è eticamente accettabile essendo una forma di protezione dell’uomo, non trascurando le disuguaglianze tra le specie anche relativamente conformi, e che il trasferimento dei dati dall’animale all’uomo, a volte, può risultare poco attendibile. Sugli animali, sono eseguiti anche gli studi di teratogenicità, per verificare le lesioni ai feti che il “principio attivo” in sperimentazione potrebbe provocare²⁰.

¹⁴ Cfr.: S.J. POCKOCK, *Clinical Trials. A Practical Approach*, Chichester, New York 1984, (tr.it. M.L. ROMANO, *Etica e sperimentazioni cliniche*, Armando editore, Roma 1994, pp. 17-26.

¹⁵ Fattore responsabile dell’effetto del farmaco.

¹⁶ Riguarda l’assorbimento, la distribuzione e l’escrezione dei farmaci nell’organismo.

¹⁷ Riguarda lo studio degli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci sull’organismo.

¹⁸ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*, Roma 1997, pg. 9.

¹⁹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *La sperimentazione dei farmaci*, Roma 1992, pg. 3.

²⁰ L’argomento riguardante la “Sperimentazione sugli animali” sarà ripreso nell’Exkursum 2 al termine di questo capitolo.

Al termine di questi passaggi, verificati gli esiti soddisfacenti sul piano dell'efficacia ed escluse dannose controindicazioni, inizia la sperimentazione sull'uomo che seguirà "quattro fasi".

FASE I°: NON TERAPEUTICA MA CONOSCITIVA

I *Clinical trials*²¹ di Fase I, primo gradino dei test sui soggetti umani, non hanno finalità terapeutiche ma unicamente conoscitive, e rispondono al quesito: "questo 'principio attivo', e potenziale futuro farmaco, può essere somministrato senza causare all'uomo effetti avversi gravi?".

Gli studi di Fase I sono condotti in centri specializzati su ristretti gruppi di *volontari* (da 20 a 80 persone), *sani* e di sesso *maschile*.

FASE II° STUDIO DI EFFICACIA

Con la Fase II si determina l'efficacia terapeutica del farmaco in sperimentazione oltre che la sicurezza sull'uomo a breve termine.

Solitamente sono selezionati da cento a trecento persone, non più arruolati sani ma malati e le sperimentazioni sono attuate in più strutture, coordinate da uno dei centri partecipanti: il Centro Coordinatore.

Obiettivi della sperimentazione di Fase II sono: stabilire la "dose minima efficace" di farmaco, valutare la posologia ottimale giornaliera e la durata del trattamento, continuare l'analisi della sicurezza, della tollerabilità e degli effetti collaterali avviati nella Fase I.

Lo studio clinico deve ottenere l'approvazione del Comitato etico; ogni arruolato deve essere informato sugli effetti del potenziale farmaco e sui e firmare un consenso informato.

Questa Fase ha la durata media di due anni.

FASE III° STUDIO TERAPEUTICO SU LARGA SCALA

Se la Fase II fornisce risultati positivi riguardo l'efficacia e la sicurezza del farmaco è avviata la Fase III.

La durata di questa fase è mutevole secondo gli obiettivi che lo sperimentatore si propone, coinvolge più centri ospedalieri, è condotta su un ampio gruppo di pazienti, centinaia o migliaia, per perfezionare le informazioni già raccolte.

Obiettivi della sperimentazione di Fase III sono: valutare il valore terapeutico, l'efficacia e la tollerabilità del farmaco a breve e lungo periodo; determinare il dosaggio più opportuno, e di conseguenza, la somministrazione ottimale valutando il rapporto dose-risposta; confrontare il farmaco sperimentale con altri similari già in commercio per accertare: la superiore efficacia terapeutica, l'idoneità a produrre modificazioni significative in relazione ad una determinata patologia, minori effetti collaterali, la più facile somministrazione.

La quasi totalità degli studi di Fase III sono di tipo *randomizzato*. Gli arruolati sono divisi in due gruppi; uno assume il farmaco e l'altro il placebo. E' condotta in *condizione di cecità*: l'arruolato non è informato del gruppo nel

²¹ Per indicare le sperimentazioni cliniche si usa spesso il termine inglese *clinical trials*, o quello più "italianizzato" di *trials clinici*. Noi utilizzeremo alternandoli quelli di *Trials* o sperimentazione.

quale è inserito (cieco); a volte questo non è conosciuto neppure dallo sperimentatore (doppio cieco).

Superata la Fase III, il promotore inoltra la domanda al Ministero della Salute per ottenere la registrazione del farmaco e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

FASE IV°: DOPO LA COMMERCIALIZZAZIONE DEL FARMACO

Le sperimentazioni di Fase IV, solitamente "osservazionali", denominate anche di "sorveglianza post-marketing", sono studi condotti, quando il farmaco è già in commercio ed usato da migliaia di persone in più Paesi.

Effetti avversi pericolosi, riscontrati nella Fase IV, determinano il ritiro del farmaco dal commercio o la restrizione d'uso.

4. Etica e sperimentazione

L'etica nel processo sperimentale stabilisce il giusto equilibrio tra il progresso della scienza e la salvaguardia della persona arruolata. Ricordava san Giovanni Paolo II: "La persona è misura e criterio di bontà o di colpa in ogni manifestazione umana. Il progresso scientifico, pertanto non può pretendere di situarsi in un una sorte di terreno neutro"²²: "La sperimentazione si giustifica 'in primis' con l'interesse del singolo, non con quello della collettività"²³.

E' importante, quindi, verificare e controllare ogni aspetto della sperimentazione intersecandoli con i principi etici. Questo compito è svolto dal Comitato Etico.

Aspetti principali della sperimentazione.

- Il *Razionale*, cioè l'ipotesi da testare, i dati disponibili sul principio attivo da studiare, la bibliografia che sorregge l'ipotesi sperimentale.
- Lo *scopo dello studio*: obiettivo principale ed eventuali secondari.
- Il *disegno dello studio*, ponendo particolare attenzione al controllo, alla randomizzazione e alla cecità.
- I *pazienti arruolati*; di conseguenza i criteri di inclusione e di esclusione dallo studio.
- Il *trattamento sperimentale* per quanto riguarda la posologia, le modalità di somministrazione, la durata, le eventuali complicanze...
- I *criteri di valutazione di efficacia e di tolleranza* chiari e rilevanti.
- L'idoneità dell' *ambito statistico* che per fornire risultati veritieri necessita di adeguate dimensioni del campione e di verifiche sulle metodologie contemplate per l'analisi dei dati.
- Gli *aspetti comunicativi*: informazione al paziente, consenso informato, salvaguardia della privacy.
- Gli *aspetti amministrativi*: copertura assicurativa, piano economico completo, informazioni sulla durata dello studio.

²² GIOVANNI PAOLO II, *Ai partecipanti a due congressi di medicina e chirurgia*, in *Insegnamenti di Giovanni Paolo II*, ed. Vaticana, 1980, vol. II/2, pg. 1005.

²³ *Ai partecipanti a due congressi di medicina e chirurgia*, op. cit., pg. 1008.

*I Principi etici di riferimento*²⁴

PRINCIPIO DI AUTONOMIA (O DI RISPETTO DELLA PERSONA).

Il principio di autonomia esige dal Comitato Etico un esame metodico della scheda informativa e del modulo di consenso informato, oltre le procedure previste dallo sperimentatore per comunicare con l'arruolato.

E, dunque, incombenza del Comitato Etico, verificare la qualità e la comprensibilità dell'informazione, oltre che salvaguardare la libertà decisionale dell'arruolato, rammentando che nessuno è tenuto ad aderire ad una sperimentazione clinica se non per libera scelta, consapevole dei rischi che si assume, senza coartazioni materiali e psicologiche.

PRINCIPIO DI BENEFICENZA (O BENEFICIALITÀ)

Per quanto riguarda la sperimentazione clinica, l'obbligo di promuovere il bene del paziente esige un' adeguato rapporto rischi-benefici o meglio, gli ipotizzati benefici, devono prevalere rispetto ai probabili rischi o danni. Quindi, dallo studio sperimentale, si devono sempre attendere accettabili possibilità di successo terapeutico. Per questo è essenziale, ad esempio, il costante monitoraggio delle sperimentazioni per intervenire tempestivamente ed interrompere la ricerca di fronte a reazioni ed eventi avversi gravi che pongono in pericolo l'arruolato.

PRINCIPIO DI NON MALEFICENZA

La "maleficenza" si manifesta prevalentemente con la negligenza, l'imprudenza e l'imperizia.

Si agisce con "negligenza", quando non osservando un comportamento di prassi, si commette un danno per disattenzione, per trascuratezza o per carenza di sollecitudine.

Nel settore sperimentale questo accade, ad esempio, per l'eccessiva rapidità, e a volte superficialità, nella valutazione di uno studio clinico, oppure approvando un protocollo scarsamente scientifico o non accorgendosi della inadeguatezza della copertura assicurativa...

Si procede con "imprudenza" non utilizzando la dovuta cautela e non assumendo idonee misure precauzionali, ad esempio nel rapporto rischi/benefici, oppure non verificando l' idoneità della struttura ospedaliera sede dello studio, o le qualifiche professionali dello sperimentatore.

Ci si comporta con "imperizia", quando è inadeguata la preparazione professionale e la competenza tecnica, presupposti essenziali per l'esercizio di ogni attività, oppure non ci si attiene ai protocolli operativi.

Nel settore sperimentale ciò avviene, ad esempio, quando sono assenti specifiche competenze esaminando sperimentazioni cliniche attuate con metodologie innovative o rivolte ai soggetti "più vulnerabili".

PRINCIPIO DI TOTALITÀ (O TERAPEUTICO)

Nel settore sperimentale è inevitabile e giustificabile un "minimo rischio" se si attendono dal trattamento conseguenze favorevoli; è il "rischio calcolato". Vanno evitate, invece, le ricerche che potrebbero compromettere alcune funzioni vitali dell'organismo o provocare, all'individuo,

²⁴ I principi etici sono stati esaminati nel capitolo II di questo corso. Qui faremo riferimento nella concretizzazione unicamente all'aspetto sperimentale.

menomazioni sostanziali.

PRINCIPIO DI PRUDENZA

Il principio di prudenza, da applicarsi al settore sperimentale, esige che ogni qualvolta si ravvisi il rischio che da uno studio potrebbero conseguire danni permanenti agli arruolati, si adottino adeguate precauzioni. Ad esempio, non essendoci sufficienti dati scientifici per autorizzare la randomizzazione, essendo divergenti i risultati di studi precedenti, questa metodologia non può essere approvata.

PRINCIPIO DI SOLIDARIETÀ

Per quanto riguarda la sperimentazione clinica, il principio di solidarietà assieme a quello di giustizia, stanno alla base di alcune raccomandazioni delle normative internazionali, quando asseriscono che una ricerca è legittimata eticamente unicamente se la popolazione oggetto di studio potrà usufruire degli eventuali benefici scaturiti dalla sperimentazione stessa. È un esplicito richiamo ai Paesi più ricchi ad astenersi dallo sfruttamento delle Nazioni più povere, testando su queste farmaci che saranno disponibili unicamente a chi possiede il denaro per acquistarli.

PRINCIPIO DI GIUSTIZIA

In questo principio rientra l'argomento affrontato precedentemente relativo agli studi clinici nei Paesi del Terzo Mondo, in particolare l'esposizione delle popolazioni locali ai rischi derivanti dalla carenza di idonee garanzie di tutela. Il principio di giustizia esige, come sollecitato dal Consiglio Internazionale delle Organizzazioni delle Scienze Mediche (CIOMS), che ogni sperimentazione clinica sia autorizzata unicamente dopo che "le competenti autorità del Paese ospitante hanno raggiunto la convinzione che il progetto soddisfi le esigenze etiche fondamentali"²⁵.

5. Tematiche etiche particolari

5.1.LA SPERIMENTAZIONE NEI SOGGETTI PIÙ "VULNERABILI"

5.1.1.LA SPERIMENTAZIONE IN ETÀ PEDIATRICA

I *minori* rappresentano un sottogruppo vulnerabile della popolazione. La loro condizione nella pratica clinica e terapeutica fino a pochi anni fa era tragica²⁶ essendo un settore "therapeutic orphans"²⁷, malgrado che il 20% della popolazione dell'Unione Europea è composta da persone di età compresa tra 0 e 16 anni, e che l'infanzia e l'adolescenza abbiano sostanziali difformità in rispetto all'età adulta. Erroneamente, la popolazione pediatrica, era reputata una "sotto-popolazione" di quella adulta.

²⁵ CONSIGLIO INTERNAZIONALE DELLE ORGANIZZAZIONI DELLE SCIENZE MEDICHE, *Direttiva 15*.

Riprenderemo questo argomento nelle Tematiche etiche particolari.

²⁶ Cfr.: Sito web progetto *Drug Evaluation in children*: <http://www.dec-net.org>, oppure R. STEINBROOK, *Testing medications in children*, N. Engl. J. Med. 347 (2002) 1462-1470.

²⁷ Cfr.: H.C. SHIRKET, *Therapeutic orphans*, J. Pediatr. 2 (1968) 119-120.

A seguito del disinteresse generale per i minori, in Europa, circa il 60% delle prescrizioni pediatriche causarono l'incremento di eventi avversi, anche mortali, oltre che una frequenza di errori terapeutici da 4 a 12 volte superiore a quello riscontrabile nell'adulto.

Questa incresciosa situazione fu dovuta alla riluttanza delle industrie farmaceutiche ad investire risorse economiche in sperimentazioni cliniche ritenute poco remunerative, essendo quello pediatrico un segmento minoritario del mercato totale del farmaco. Erano presenti, inoltre, preoccupazioni etiche e metodologiche connesse alla vulnerabilità delle popolazioni pediatriche.

Nei primi anni del duemila emerse l'esigenza di approntare normative specifiche per la sperimentazione pediatrica, migliorando lo scenario generale. I dati del 2010 dimostrarono che i farmaci autorizzati per uso pediatrico in Europa si aggiravano attorno al 30% di quelli in commercio.

Definiamo sperimentazione pediatrica una ricerca clinica, deputata o meno alla registrazione di un farmaco, effettuata su soggetti da 0 a 16 anni, che corrisponda alle peculiarità richieste dalle normative vigenti in Europa per la sperimentazione clinica, comprese le "Linee guida pediatriche".

Adottiamo come punto di riferimento alcune "raccomandazioni" del Decreto Legislativo n 211 del 24 giugno 2003: *"Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico"*²⁸.

L'articolo 4 mette in evidenza le condizioni da seguire per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche sui minori.

"a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;

b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;

c) lo sperimentatore tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);

d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;

e) siano state seguite le linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);

f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo

²⁸ S.O. n. 130/L alla GU n. 184 del 9 agosto 2003.

il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati; g) il protocollo sia stato approvato da un Comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico; h) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società”.

5.1.2.LA SPERIMENTAZIONE CLINICA CON ADULTI “INCAPACI” DI FORNIRE VALIDAMENTE IL PROPRIO CONSENSO INFORMATO

Vari documenti hanno ampiamente trattato i requisiti di tutela per gli adulti incapaci, per il loro stato patologico, di manifestare un consenso consapevole ed esplicito.

L' articolo 5 del *Decreto Legislativo n. 211/2003* indica:

“- sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;

- la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;
- lo sperimentatore tenga conto del desiderio esplicito di un soggetto in sperimentazione in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;
- non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;
- la ricerca sia essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;
- le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;
- il protocollo sia stato approvato da un Comitato etico competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;
- gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;
- vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio”.

L'articolo si conclude affermando: "Nei casi di incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il Consenso informato al proseguimento della sperimentazione".

Importanti sono la figura giuridica dell' amministratore di sostegno e la comunicazione; infatti come per i minori, anche in questi soggetti va ricercato e accettato il loro parere.

5.1.3.LA SPERIMENTAZIONE SULLE POPOLAZIONI DEI PAESI DEL TERZO E QUARTO MONDO

Numerosi studi clinici, sono condotti nei Paesi del Terzo Mondo, essendo meno onerosi economicamente e le violazioni delle GCP più tollerate. Un articolo del *New England Journal of Medicine* del 2011 esaminò i risultati di trecento sperimentazioni farmacologiche tenutesi dal 2000 al 2010 e pubblicati sulle riviste *NEJM*, *Lancet* e *JAMA*. I dati dimostrarono che in dieci anni gli studi clinici attuati nei Paesi in via di sviluppo sono raddoppiati, dal 4,7% del 2000 all'11,7% del 2010, mentre negli USA sono diminuiti, dal 53,8% al 42,6%, che assommati a quelli dell'Unione Europea si sono ridotti dal 93,8% all'85,1%. Un incremento è stato segnalato anche nei Paesi Sud americani e in quelli dell'Europa dell'Est.

Per condurre una sperimentazione clinica occorre arruolare circa 5.000 persone e lo Sponsor, cioè la ditta farmaceutica, si assume gravosi oneri economici e molteplici responsabilità. Si è calcolato negli Stati Uniti, che ogni giorno di ritardo nella commercializzazione di un farmaco, priva un' industria di oltre un milione di dollari per le mancate vendite. Di conseguenza, la rapidità, per una multinazionale è un notevole affare! Inoltre, nei Paesi occidentali, l'arruolato costa all' azienda farmaceutica circa 10.000 dollari; nell'Europa orientale 3.000; in Africa meno di 1.500.

Questa piaga che rapidamente si diffonde, nonostante l'invito di alcuni documenti internazionali alla massima cautela, pone due problemi: la scarsa attendibilità dei risultati e lo sfruttamento dell'uomo malato.

-Scarsa attendibilità dei risultati.

I Paesi sopra citati, oltre adottare in minima misura le metodologie previste dalle GCP, faticano ad essere monitorati dall'EMEA (Agenzia Europea per i Farmaci) e dagli Enti regolatori internazionali. Questo significa la scarsa attendibilità dei risultati e ciò mette a rischio la sicurezza dei futuri fruitori dei prodotti farmaceutici. Come pure, l' assenza di informazioni sul profilo genetico dei partecipanti, può rendere nocivo il medicinale assunto in contesti geografici differenti. Dunque, l'annosa questione, interpella sia l'aspetto etico che quello scientifico.

-Sfruttamento dell'uomo malato.

Nei Paesi poveri sono presenti più malati, liberi dai vincoli delle GCP e dai controlli dei Comitati etici. In questa situazione, la sacralità, la dignità della vita umana e "l'interesse del paziente" da anteporre ad ogni altra motivazione, compreso il tornaconto economico, sono calpestati dal potere del mercato.

Gli arruolati affrontano molteplici rischi essendo dubbia l'acquisizione del consenso informato, inaffidabile l'approvazione del Comitato etico, quando è presente, e l'uso del placebo è concesso pur potendo attingere ad alternative

terapeutiche consolidate. “Per molti di noi partecipare a un esperimento clinico è l'unico modo di avere le medicine, quindi di sopravvivere almeno un po' ”, raccontava un malato africano che da due anni si curava partecipando a uno studio che confrontava un futuro farmaco con un placebo. In questi contesti si è totalmente scordato che la ricerca risulta giustificata, come più volte affermato, unicamente se la popolazione oggetto di studio potrà usufruire, in futuro, degli eventuali benefici.

Dobbiamo operare insieme per combattere gli abusi provocati da queste sperimentazioni cliniche incontrollate, evitando gli orrori del passato, quando i Paesi più ricchi sfruttavano le popolazioni più povere, testando su di esse farmaci che non avrebbero mai utilizzato. Diversamente, i Paesi più poveri, si trasformeranno nella “frontiera delle vergogne” del terzo millennio!²⁹.

²⁹ Si pubblica a conclusione del paragrafo un articolo che mette in luce alcune “brutture” compiute nei Paesi del Terzo Mondo. Questo testo, pur avendo una connotazione scientifica, vuole evidenziare questo continuo dramma oltrepassando la logica del qualunquismo.

“La giovane avvocatessa *Tessa Quayle* viene assassinata in Kenya in circostanze misteriose. Due detective di Scotland Yard scoprono che la donna stava indagando sul medicinale antitubercolare *Dypraxa*, oggetto di una sperimentazione non etica su pazienti africani. Di proprietà della multinazionale *Kvh*, il farmaco doveva essere testato in Africa per un paio di anni, in attesa che la tubercolosi tornasse ad essere un'emergenza sanitaria anche in Occidente.

Ma nelle sperimentazioni cliniche, condotte senza andare troppo per il sottile, vengono registrati e occultati gravi danni sulle povere cavie africane: epatiti fulminanti, cecità, emorragie... *Tessa* ha le prove che pagherà con la vita. Dove è accaduto ciò? Nell'ultimo romanzo di *John Le Carré*, ‘*The Constant Gardener*’ (*Hodder and Stoughton*, 508 pagine). Potrebbe essere la realtà? Sì, il maestro delle *spy story* sembra averci visto giusto ancora una volta. Dopo accurate ricerche e consulenze, che onestamente dichiara nel libro, *Le Carré* è riuscito a mettere le mani su un filone molto promettente: le sperimentazioni farmaceutiche nei paesi del Terzo Mondo. In quei Paesi dove abbondano persone malate e senza diritti da sottoporre a prove improponibili in Italia o negli Stati Uniti. E l'Africa sembra proprio essere la nuova frontiera della vergogna se anche una testata come il *British Medical Journal* le ha dedicato il primo numero del millennio.

Si moltiplicano infatti le testimonianze su test clinici che non rispettano i diritti umani più elementari pur di arrivare a tempo di record alla commercializzazione di una nuova molecola. Un cronista del *Washington Post* si è imbattuto in una storia degna di *Le Carré* all'ospedale di *Kano*, in Nigeria, una delle tante. E' arrivato sul luogo solo a cose fatte, ma grazie alla collaborazione dei medici di *Médecins sans Frontières* che lavoravano nello stesso ospedale, ha potuto ricostruire l'accaduto.

Siamo nel 1996 e gli analisti di *Wall Street* valutano il nuovo antibiotico della *Pfizer*, il *Trovan*, un miliardo di dollari l'anno. Lo si vuole sperimentare anche contro la meningite. Il caso vuole che, non trovando abbastanza candidati negli Usa, in Nigeria sia in corso un'epidemia che falcerà 15.800 vite. Con un controllo pressoché nullo da parte della *Food and Drug Administration (FDA)*, l'ente che dà il via libera ai farmaci ma che ha poca voce in capitolo sugli esperimenti fuori confine, i ricercatori della *Pfizer* organizzano l'esperimento a *Kano*. Così mentre nella corsia a fianco i medici di *Msf* curano i disperati con un antibiotico rodato e a buon mercato (*il cloramfenicolo*), i ricercatori della multinazionale assoldano 200 bambini per provare il nuovo prodotto. I sospetti nascono subito a causa della rapidità della sperimentazione: sei settimane, contro l'anno circa richiesto dalle autorità Usa. Desta interrogativi anche il fatto che non venga richiesto un consenso scritto, ma solo verbale, adducendo i costumi del luogo. E sconcerta che la terapia a base di questo antibiotico venga mantenuta anche molti giorni dopo che i piccoli pazienti non rispondono. Undici bambini muoiono. Difficile dire quanti per la malattia e quanti per il mancato intervento. Sta di fatto che anche grazie a questa sperimentazione le autorità americane permetteranno l'uso del farmaco solo agli adulti a causa dei frequenti danni al fegato e alle morti osservate anche in Occidente. In Europa la medicina verrà tolta dal commercio.

Che cosa insegna il caso *Trovan* ?

Primo: per ragioni di costi, di concorrenza e di materiale umano, i big del farmaco stanno sempre più spostando la ricerca nei paesi dell'Africa, dell'Est europeo e dell'America latina.

Secondo: questo spostamento porta con sé molto spesso soprusi, scorrettezze e cattiva qualità degli studi. I dati sono impressionanti: l'anno scorso un terzo delle nuove richieste di approvazione di farmaci presentate alla *Fda* riportavano test condotti all'estero. Tre volte di più rispetto al 1995. Secondo la *Eli*

5.1.4.LA SPERIMENTAZIONE SULL'EMBRIONE UMANO

Varie, sono le situazioni in cui l'embrione si trova ad essere il "più vulnerabile", in particolare avvalendosi delle "cellule staminali embrionali" per ricerca. Abbiamo notato precedentemente che queste sono presenti nell'embrione e per utilizzarle vanno prelevate nei primi giorni di vita provocandone la morte. La sperimentazione sugli embrioni, praticata in alcuni

Lilly, nel 1994 sono stati 590 i pazienti sottoposti ad esperimenti in Africa ed Europa dell'Est per i suoi prodotti. Nell'anno appena concluso sono stati 7.309.

Nei Paesi poveri ci sono più malati, quindi più cavie. Ci vogliono circa 4.000 persone per sperimentare un farmaco prima di metterlo in commercio. Ogni giorno di ritardo costa, negli Stati Uniti, 1,3 milioni di dollari di vendite andate in fumo. Ecco perché la fretta, ed ecco perché l'Africa o l'Europa dell'Est: secondo fonti industriali, un esperimento complesso costa all'azienda circa 10 mila dollari per paziente in Europa occidentale, 3.000 dollari in Russia. Meno della metà in Africa.

Parallelamente ai flagelli della malaria e della tubercolosi, l'Aids sta preparando l'Africa a essere il laboratorio ideale per sperimentazioni selvagge. E non è un caso se proprio nel continente nero *John Le Carré* ha ambientato il suo romanzo. Infatti sotto il *Sahara* vive il 90 per cento dei sieropositivi, gente che certo non può permettersi terapie che costano quasi cinquecento euro al mese. Così in paesi come il *Botswana* e lo *Zimbabwe* un terzo della popolazione è destinato a morire entro due o tre anni dall'esordio dell'infezione. Un esercito di malati di queste dimensioni presenta alcuni vantaggi: senza i lacci e i laccioli dei Comitati etici si possono condurre sperimentazioni cliniche in cui, per esempio, pazienti in terapia con farmaci antiretrovirali vengono confrontati a gruppi placebo, trattati cioè con finti medicinali. Una pratica che le convenzioni internazionali consentono solo nel caso non esistano ancora farmaci di provata efficacia; non è dunque il caso dell'Aids, per il quale esistono ormai medicine in grado di trasformare in cronica una malattia fino a pochissimi anni fa quasi sempre letale. Il ragionamento che consente lo svolgersi di sperimentazioni con placebo nei Paesi in via di sviluppo suona così: 'Poiché questi disgraziati non possono permettersi i farmaci, nulla vieta di fornirli ad alcune persone estratte a sorte (solo per il tempo della sperimentazione) e non ad altre, trattate con placebo'.

All'ultima Conferenza mondiale sull'Aids, svoltasi a *Durban* (Sudafrica), più voci si sono levate per interrompere questi 'trial della vergogna'. Tanto che l'Associazione medica mondiale ha dovuto riformulare in senso più restrittivo la *Dichiarazione di Helsinki*, che dal 1964 dovrebbe regolamentare gli esperimenti clinici sull'uomo. Nella nuova versione, approvata l'8 ottobre 2000 ad Edimburgo, si insiste sul fatto che le regole morali e le procedure dovrebbero essere le stesse in qualunque Paese. E che non è ammesso assoldare soggetti in Paesi poveri, contando sul maggiore lassismo delle leggi. In particolare, si deve sempre richiedere un consenso esplicito e informato alla sperimentazione, e ai partecipanti devono essere garantite le cure migliori disponibili a livello internazionale sia durante sia dopo l'esperimento. In Africa, una volta finito lo studio, le medicine spariscono insieme ai ricercatori.

Per molti di noi partecipare a un esperimento clinico è l'unico modo di avere le medicine, quindi di sopravvivere almeno un po', racconta *Ozeel*, il malato sudafricano che da due anni si cura partecipando a uno studio che confronta una terapia con un placebo. 'Come fa a sapere di non essere capitato nel gruppo placebo?'. 'Semplice: sono vivo e sto bene. Segno che le medicine che mi danno sono vere'. *Ozeel* ha perso la prima figlia, stroncata quasi subito dal virus. Il secondo figlio non si è infettato anche se la moglie è positiva come lui. Si preoccupano per il dopo: quando i dottori voleranno via insieme alle medicine. Basterà la revisione di Edimburgo della *Dichiarazione di Helsinki* a fare arrivare a *Ozeel* i farmaci che lo tengono in vita? Lui pensa di no. Per questo si tiene informato sui nuovi esperimenti-lotteria. L'importante è partecipare. Anche perché i costi dei farmaci rimangono proibitivi per la gente come *Ozeel*. Lo scorso maggio, cinque aziende farmaceutiche (*Merck, Hoffmann-La Roche, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Wellcome e Boehringer Ingelheim*) avevano promesso consistenti riduzioni di prezzo dei farmaci anti Aids per i Paesi in via di sviluppo. Per ora solo la *Glaxo-Wellcome* ha annunciato gli sconti. La *Bristol-Myers* ha devoluto 44 milioni di dollari in programmi sanitari in Africa meridionale. Ma i critici fanno notare che due terzi dei soldi sono finiti a organizzazioni non governative e istituti di ricerca di origine Usa. La *Pfizer*, invece, lo scorso marzo ha annunciato di voler donare al Sudafrica grosse scorte del medicinale antifungino 'diflucan'. L'accordo con il governo è stato stilato, ma per ora, secondo le verifiche fatte dal *Washington Post*, nemmeno una confezione pare essere arrivata a destinazione". Fonte: *Settimanale L'Espresso*, 25.1.2001 (Tratto dalla rassegna stampa di www.giulemanidaibambini.org).

Paesi, è vietata in Italia dalla Legge 40 del 19 febbraio 2004: “Norme in materia di procreazione medicalmente assistita”³⁰.

Altre criticità per gli embrioni derivano dagli studi sul ciclo cellulare e sul loro metabolismo come pure dalla procreazione medicalmente assistita e dalla diagnosi pre-impianto.

5.2. INFORMAZIONI GENETICHE E MATERIALE BIOLOGICO

Negli ultimi anni, la rapida evoluzione della genetica e delle biotecnologie, hanno portato al proliferare di raccolte di materiale biologico. Sempre di più, si è evidenziato, che rilevanti patologie hanno origini genetiche, e sussistono ampi raccordi fra i fattori genetici e quelli ambientali. *F. Collins*, il coordinatore del “Progetto Genoma Umano”, affermò: “si può sostenere che tutte le malattie, a parte forse i traumi, hanno una componente genetica”³¹.

Per le potenzialità connesse alla genetica e per le caratteristiche peculiari dei dati genetici, il cui errato impiego causerebbe gravose lesioni alla persona, questo settore suppone indiscusse implicazioni etiche, giuridiche e sociali riguardanti anche l’ambito sperimentale.

Ai Comitati etici, sempre di più, verrà richiesta l’approvazione di sperimentazioni con “obiettivi genetici” oppure, in vari studi, l’aspetto genetico sarà un completamento della ricerca clinica stessa.

E mentre nelle sperimentazioni cliniche il rischio è connesso al nuovo farmaco, negli studi genetici i danni ai partecipanti potrebbe derivare da un uso strumentale delle informazioni acquisite.

Per questo, ogni ricerca con finalità genetiche, dovrà possedere un adeguato Consenso informato che il partecipante firmerà liberamente, al termine di un colloquio con lo sperimentatore dopo essergli state fornite ampie informazioni. Inoltre, l’arruolato, dovrà conoscere il suo diritto ad opporsi al trattamento dei dati genetici se questo aspetto della sperimentazione è un’aggiunta ad uno studio con obiettivi diversi.

5.3. L’USO DEL PLACEBO

Per *placebo* intendiamo ogni intervento privo di efficacia specifica nei confronti della condizione del malato, essendo quello somministrato, un composto inattivo o una sostanza inerte.

La maggioranza delle sperimentazioni cliniche sono “studi controllati verso placebo in doppio cieco”. Il farmaco in studio, come già evidenziato, è somministrato al gruppo A e il placebo al gruppo B. I risultati ottenuti sono confrontati per verificare la reale efficacia del trattamento sperimentale.

A livello scientifico, l’argomento è anche oggi oggetto di discussioni, non essendoci tra gli studiosi una visione unanime³².

³⁰ G.U. n. 45 del 24 febbraio 2004. Gli articoli che vietano la sperimentazione sugli embrioni sono: artt. 1.13.14.

³¹ C. SERRA, *Il Progetto Genoma Umano. Conoscere i nostri geni potrà cambiare la vita*, Cuen, Napoli 2000, pg. 83.

³² Cfr.: L. CANDIA, *L’uso del placebo nei trials clinici: considerazioni etico-deontologiche*, in A. G. SPAGNOLO – E. SGRECCIA (a cura di), *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica*, Vita e Pensiero, Milano 1994, pp. 91-94; A. HROBJARTSSON – P.C. GOTZSCHE, *Is the placebo powerless? An analysis of*

Documenti internazionali e nazionali invitano, utilizzando il placebo, alla prudenza, alla limitazione dei casi e ad attenersi ad alcune regole. Ma, nonostante questi interventi normativi, il placebo è adottato frequentemente, prevalentemente nelle sperimentazioni cliniche multicentriche.

Questa metodologia pone delle problematiche etiche.

E' eticamente corretto il confronto con il placebo reperendo in commercio farmaci di documentata efficacia? No.

E' eticamente corretto esporre al pericolo alcuni, somministrando il placebo, per tutelare la maggioranza? No.

E' eticamente corretto per somministrare il placebo sospendere una terapia ordinaria o privare il paziente di una cura di provata efficacia con il rischio che la patologia si aggravi o si riacutizzi? No.

E' eticamente corretto, assegnando l'arruolato "al braccio del placebo", provocargli maggiori sofferenze? No.

Come conclusione, e riassunto del paragrafo, proponiamo alcuni criteri indicati da *B. Freedman* che giudica ammissibile il placebo quando:

- non è disponibile nessuna terapia standard per la patologia in oggetto;
- le terapie disponibili si sono dimostrate non superiori al placebo;
- i trattamenti standard sono stati messi in discussione da nuovi dati scientifici³³.

Conclusione

Come conclusione poniamo all'attenzione del lettore, *una motivazione particolare* che la persona potrebbe far propria accettando di partecipare ad una sperimentazione clinica, anche nella Fase I.

E' *la scelta della prossimità*, interpretata come aspetto concreto della solidarietà "di tutti verso tutti", e atto di reale disponibilità per "l'altro sofferente", che potrebbe, in futuro, trarre vantaggio da un nuovo farmaco. E' un atteggiamento di aiuto al prossimo sconosciuto; sappiamo unicamente che il probabile beneficiario, sarà una persona malata.

E' questa modalità, l'autentica concretizzazione del vincolo che unisce gli uomini, infatti, "l'uomo come persona, ha una profonda ed essenziale dimensione relazionale: l'uomo-persona, è un 'io' aperto al 'tu', un essere 'con' e 'per' l'altro"³⁴.

E' la risposta preferibile all'appello di solidarietà di tutti i malati, conosciuti o sconosciuti, per i quali la scienza e la medicina s' impegnano a ricercare e verificare nuovi approcci diagnostici e terapeutici.

La scelta della prossimità, anche nel settore sperimentale, è senz'altro la motivazione più trasparente e maggiormente ricca di valori e di virtù, testimoniando *la grandezza della gratuità*.

clinical trials comparino placebo with no treatment, in *The New England Journal of Medicine* 21 (2001) 1594-1602.

³³ B. FREEDMAN, *Placebo-controlled trials and the logico f clinical purpose*, *IRB: A Review of Human Subjects Research* 12 (1990) 1-6.

³⁴ D. TETTAMANZI, *Bioetica. Nuove frontiere per l'uomo*, Piemme, Casale Monferrato 2000, pg. 342.

E la gratuità, è la motivazione di chi oltrepassa una quotidianità che fonda anche le relazioni più intime su rapporti di reciprocità, almeno a parità di valore, o sulla mira inespressa di sopraffare l'altro, per aprirsi alla "solidarietà universale" anche nei riguardi delle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo che abbiamo più volte ricordato nel testo.

Accanto a questa idea va posta la sollecitudine delle industrie farmaceutiche e dei sperimentatori a recuperare *l'etica della ricerca* con decisioni trasparenti, e soprattutto, di risposta alle richieste del sofferente. Occorre, come ricordava G. Maccarano, scienziato e medico, "sperimentare per l'uomo e con l'uomo e non unicamente sull'uomo".

Exursum 1: Il dono del Ministero della Salute alle industrie farmaceutiche

L'Italia è un Paese che dispone di un grandissimo numero di leggi; di conseguenza è impossibile al cittadino conoscerne anche solo una minima parte. Eppure, alcune norme, anche se all'apparenza sembra che non ci riguardino, potrebbero, in situazioni particolari, coinvolgere da vicino la nostra vita. E' il caso del comma 6, dell'articolo 12, del Decreto Legge n. 158 del 13 settembre 2012: "*Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*"³⁵.

Il Decreto Legge 158/2012 trattava vari argomenti: dalle regole per le nomine dei direttori generali degli ospedali al come contrastare la ludopatia; dalle sanzioni pecuniarie a chi vende tabacchi ai minori all'apertura degli ambulatori 24 ore su 24 e riservava un comma al "ridimensionamento" dei Comitati Etici Ospedalieri: "*uno ogni milione di abitanti*" (cfr.: art 12, comma 6).

Ai "non addetti ai lavori", cioè al "signor qualunque", questo comma ad una lettura veloce, sembra non interessargli, mentre con questo exursum si dimostrerà che "tutti i cittadini" dovrebbero essere alquanto impensieriti e intimoriti assumendo quotidianamente dei farmaci, oppure perché, in un determinato periodo della loro vita, potrebbero sentirsi rivolgere dal proprio medico curante questa richiesta: "Di un po', ti dispiacerebbe unirti ad altri pazienti per darci una mano nel fare una ricerca molto importante che stiamo intraprendendo?". E il nostro "signor qualunque", sgomento per la sua salute e forse per la sua vita, e lungi dal potere di scelta quando la persona alla quale ha ancorato tutte le speranze gli rivolge una richiesta, risponde prontamente "sì"³⁶.

In Italia, fino al 30 giugno 2013, erano presenti 269 Comitati Etici. Dal 1 luglio 2013 sono stati ridotti a 70 (uno ogni milione di abitanti).

Fu un errore gravissimo e altamente pericoloso concentrare in poche persone una onerosa quantità di lavoro. Ciò ha menomato in una dimensione intollerabile "la sicurezza" dei pazienti arruolati, infatti l'enorme carico di attività ha ridotto la "qualità" delle revisioni e dei controlli delle sperimentazioni cliniche,

³⁵ G.U. n. 214 del 13.9.2012.

³⁶ Cfr.: *Informed-but uneducated- consent*, N. Engl. J. Med 287 -1972, pg. 465.

e di conseguenza, sono notevolmente incrementati, gli errori di valutazione con tutte conseguenze, rischiando di rivivere drammatici errori del passato. Sembra sarcastico, ma in Italia tutte le normative sono eccellenti, anche le più idiote, fino a quando “non ci scappa il morto”. Allora, tutti si sdegnano, e cercano il colpevole che solitamente non è mai identificato..

Ammoniva un documento della SIMLA (Società italiana di Medicina Legale): “Ricorrerebbe elevata probabilità di riconoscere tardivamente un eventuale errore di valutazione del Comitato etico (se vi sono più comitati etici che valutano contemporaneamente lo stesso protocollo tali errori sarebbero eliminati o si verificherebbero più difficilmente, con maggiori garanzie per i pazienti). La sottomissione di una sperimentazione a più Comitati etici, indipendenti tra loro nella valutazione, rappresenta una garanzia di una maggiore qualità di revisione e di controllo, in senso non solo tecnico ma anche squisitamente etico (si ricorda quanto rilievo conferisce a tale aspetto la normativa internazionale sulla conduzione delle ricerche), esattamente come il pluralismo di idee giova alla corretta realizzazione di ogni progetto di utilità collettiva”.

E G. Grob, ispettore della “Food and Drug Administration” (FDA), si chiedeva: “I molti protocolli da esaminare in una riunione non fanno correre il rischio di una valutazione portata avanti con poca attenzione e con superficialità?”.

Abbiamo poi un’inadeguata conoscenza da parte del Comitato etico che raggruppa più ospedali della sede in cui si svolgerà la sperimentazione (idoneità dello sperimentatore e della struttura, compatibilità della sperimentazione con l’organizzazione assistenziale, tipologie dei pazienti arruolati, conduzione del monitoraggio...). Infine, sono stati penalizzati, gli studi “no-profit”.

Con questa normativa, approvata dal governo presieduto dal senatore Mario Monti, le attività dei Comitati etici, sono stati spogliate dei valori etici e scientifici e ridotte a semplici attività formali.

Gravi negligenze nella verifica delle sperimentazioni cliniche e nella conduzione delle ricerche che hanno sovrastimato l’efficacia di un farmaco e sottostimato gli effetti avversi dei trattamenti hanno dato luogo nel passato a drammatiche situazioni. Ad esempio, alcuni anni fa, il “Benfluorex”, un medicinale anoressizzante per soggetti diabetici, ha determinato in Francia, la morte di oltre mille persone per valvulopatia cardiaca. Inoltre, ogni anno, sono tolti dal commercio vari farmaci poiché determinano eventi avversi gravi e ciò, il più delle volte, è dovuto a errori di valutazioni anche da parte dei Comitati etici.

Perché è stata autorizzata la riduzione dei Comitati Etici?

Una giustificazione al Decreto Legge riguarda l’adeguamento della normativa sperimentale italiana alle Direttive Comunitarie; “ce lo chiede l’Europa!”. E qui, ci permettiamo di osservare, come avvenuto in altri contesti, non sempre la legislazione Europea si prefigge la difesa della dignità e dei diritti della persona; anzi, alcune leggi approvate e imposte a livello Comunitario, suscitano, come abbiamo notato in precedenza, notevoli perplessità.

Un secondo motivo sottaciuto, ma che riteniamo assai reale, è l’aver accolto le richieste delle industrie farmaceutiche di ridurre al minimo l’iter burocratico per diminuire i costi che devono sostenere per le singole sperimentazioni.

Ma le notizie negative non terminano mai! Nei primi giorni di giugno 2015 sulla “Gazzetta Ufficiale dell’Unione Europea” fu pubblicato il “Nuovo Regolamento sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano” che si prefigge di introdurre la prassi che parere di un “Comitato Etico Nazionale” sia sufficiente e valevole per tutti i centri sperimentali di una determinata nazione UE. Festeggiano le industrie farmaceutiche che reputano i Comitati etici i principali responsabili dei ritardi dell’avvio delle sperimentazioni dei nuovi farmaci, e questo, allontanerebbero dall’Italia gli investimenti.

Non possiamo, infine, non menzionare un articolo di condanna “della bioetica” ed ostile ai comitati etici, pubblicato da Gilberto Corbellini, tra l’altro docente di bioetica presso l’Università della Sapienza di Roma e Michele De Luca sul quotidiano “Il Sole 24 ore”³⁷. I due autori ritengono gli esperti di bioetica “una casta di professionisti che ostacola la ricerca, aumenta i costi dello sviluppo dei farmaci e in questo modo danneggia i pazienti”. E i comitati etici sono condannati per “l’occuparsi di troppe cose con troppa poca competenza o di impicciarsi di cose scientifiche che non sono di loro competenza”. E la conclusione è pienamente in linea con le premesse: un unico Comitato Etico Nazionale, e noi aggiungiamo: magari senza la presenza dell’esperto di bioetica, che rischierebbe di rallentare anche quell’unico Comitato Etico.

. Quanta ipocrisia! *Nuovamente la dignità e la sacralità della vita umana piuttosto che essere strenuamente difesa e anteposta a tutto, compreso l’interesse economico, è calpestata dal potere del mercato.*

Papa Francesco, più volte ha ricordato un “midrash biblico” di un Rabbino del secolo XII; questo racconto è alquanto significativo anche come conclusione della riflessione su questo argomento.. “Per costruire la Torre di Babele, era necessario fare i mattoni. E quando il mattone era preparato doveva essere portato su per la costruzione della Torre. Un mattone era un tesoro per tutto il lavoro che richiedeva; di conseguenza quando cadeva un mattone era una tragedia nazionale e l’operaio colpevole era punito. Ma se cadeva un operaio, non succedeva niente, era un’altra cosa!”.

E questo accadde anche oggi nel settore delle sperimentazioni cliniche. Se gli investimenti delle industrie farmaceutiche calano è una tragedia. Ma se una persona subisce gravi danni a seguito di un farmaco si rimane indifferenti.

Così, purtroppo, ragiona la nostra società!

Exursum 2: La sperimentazione sugli animali

Ci si avvale degli animali nella fase *pre-clinica* o *fase 0*, cioè nel primo atto dello studio di una nuova molecola (o principio attivo) che si ipotizza portatrice di benefici terapeutici.

³⁷ G. CORBELLINI – M. DE LUCA, *Per un comitato etico al passo con i tempi*, Il Sole 24 ore, 24 maggio 2015.,

La sperimentazione sugli animali è soggetta a leggi che tutelano i diritti degli stessi nei confronti di inutili sofferenze o danni duraturi, limitandone l'utilizzo all'essenziale..

Le *Good Laboratory Practices* (GLP), cioè le linee di *Buona Pratica di Laboratorio*, hanno standardizzato le procedure sia nelle selezioni delle tipologie di animali, sia per le metodologie da seguire. Come pure, si afferma, la liceità dell'utilizzo degli animali, unicamente quando determinate conoscenze non sono già state acquisite in precedenza, e solamente per necessità essendo inattuabile l'uso di modelli matematici computerizzati, di colture cellulari di tessuti, di piante, di invertebrati e di microrganismi.

Dunque, la sperimentazione sugli animali in alcune situazioni è irrinunciabile, non esistendo attualmente metodologie alternative. Per onorare le differenti sensibilità, il legislatore con la Legge 413/93, ha contemplato "l'obiezione di coscienza" per chi opera in questo settore.

Una critica frequente riguarda la difformità degli animali dall'uomo; di conseguenza sussistono incognite collegate alla disparità delle specie. Pertanto, per alcuni, questa prassi sperimentale non fornisce risultati attendibili. La sostanziale disuguaglianza tra uomo ed animale è reale, ma alcuni animali posseggono in comune con l'uomo omogeneità anatomiche e fisiologiche. Ad esempio, il ratto, detiene un Dna in molti elementi analogo a quello umano. Certamente è impossibile ricreare in laboratorio sugli animali, con precisione, il complesso intreccio di relazioni tra gli organi e i mediatori chimici tipici dell'organismo umano.

A volte, l'atteggiamento nei confronti di questa fase sperimentale, sfocia in esagerazioni ed esasperazioni. Riteniamo doveroso stigmatizzare la crudeltà umana verso gli animali, come pure ridurre al minimo il numero di animali da sottoporre alla ricerca, sviluppando maggiormente i metodi complementari e alternativi, ma proibire questa tipologia di studi paralizzerebbe e bloccherebbe la ricerca scientifica.

Un Parere del *Comitato Nazionale per la Bioetica* fornisce la giustificazione sull'uso degli animali: "E' nel nome stesso della salute dei viventi – non solo dei viventi umani, ma anche dei viventi non umani – che trovano le proprie giustificazioni etiche tutte le diverse forme di intervento umano sulla natura vivente, ivi comprese quelle attività – indubbiamente estreme che implicano il sacrificio di forme di vita"³⁸. Lo stesso Comitato aveva già precisato che la "ricerca biomedica sugli animali non è sinonimo di vivisezione"³⁹.

Da ultimo evidenziamo la "supremazia dell'uomo sul creato", come affermato dai primi capitoli del libro della Genesi; questo non significa trasformare gli animali esclusivamente in strumenti a servizio dell'uomo. Ma oggi, il principio della supremazia dell'uomo sul creato, in varie situazioni, appare capovolto. Molti, s'impegnano meritevolmente nella difesa degli animali, ma sono indifferenti, come più volte sottolineato, al rispetto della vita umana.

³⁸ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*, Roma 1997, n. 9.

³⁹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA *La sperimentazione dei farmaci*, Roma 1992, n. 3.

E' opportuno, di conseguenza, richiamare che la salute dell'uomo ha sempre priorità sul benessere dell'animale anche nel complesso settore sperimentale, dove gli animali assumono la valenza di prevenzione e di protezione poichè non si ripetano i drammi del passato. Ad esempio, negli anni '70 del XX secolo, la somministrazione del "talidomide" causò danni irreparabili a 2.625 bambini che nacquero affetti da varie malformazioni, oppure "l'elisir di sulfanilamide" provocò la morte di oltre cento bambini per la tossicità del solvente.

Exursum 3: I Comitati di Bioetica

I Comitati di Bioetica sono organismi di riflessione pluridisciplinare, interdisciplinare e pluralistici; luoghi di decisione per gli aspetti etici dei problemi biomedici connessi con la vita e la salute dell'uomo, esaminati in un' ottica antropocentrica e non esclusivamente tecnico-scientifica. Inoltre, i Comitati di bioetica, sono ritenuti essenziali dalla normativa internazionale per garantire *un'alta qualità* alle sperimentazioni cliniche.

1. Perché i comitati di bioetica?

I Comitati di bioetica esordirono negli anni sessanta del XX secolo negli Stati Uniti⁴⁰, offrendo contributi per la soluzione di situazioni cliniche eccezionali che determinarono intensi conflitti tra pazienti e medici, provocando nella popolazione interesse e contemporaneamente preoccupazione. Da quel momento, i Comitati di bioetica si diffusero in tutto il mondo, offrendo inizialmente prevalentemente consulenze nel settore assistenziale, poi esaminando ed approvando i protocolli di sperimentazione clinica.

Il primo caso clinico, che sollecitò la costituzione dei Comitati di bioetica, fu la dolorosa situazione di *Karen Ann Quilian* (1976) già citata in precedenza, una giovane di ventuno anni, in stato di totale incoscienza da oltre un anno per aver ingerito sostanze psicotrope unite ad alcool. *Karen*, era mantenuta in vita da un respiratore artificiale che i genitori adottivi chiesero "di staccare" poichè i medici avevano diagnosticato il suo stato irreversibile. I sanitari della clinica si rifiutarono; i genitori si rivolsero alla "Corte Suprema" dello Stato del New Jersey che accolse il 31 marzo 1976 la richiesta a seguito della testimonianza del padre e il parere favorevole del Comitato di bioetica istituito "ad hoc" nella clinica dove *Karen* era ricoverata. Sorsero dubbi sulla competenza del Comitato formato da due componenti "medici" (il direttore sanitario e un medico) e da quattro "non medici" (due sacerdoti, un'assistente sociale e un consulente legale) poichè doveva pronunciarsi sulla irreversibilità

⁴⁰ Tre testi sulla storia dei Comitati di Bioetica negli Stati Uniti: R.E. CRANFORD - A. E. DOUDERA, *Institutional Ethics Committees and Health Care Decision Making*, Health Care Administration Press, Ann Arbor, Michigan 1984; B. HOSFORD, *Bioethics Committees: the health care provider's guide*, Aspen, Roviile Maryland 1986; B. WEINSTEIN (a cura di), *Ethics in the Hospital Setting*, West Virginia University Press, Morgantown, West Virginia 1986.

del coma e sulle possibilità che *Karen* riacquistasse uno stato di coscienza. Al Comitato fu chiesto di emettere una valutazione clinico-prognostico e non unicamente un parere etico sulla possibilità di sospendere le cure. A *Karen* fu staccato il respiratore artificiale ed essa, respirando autonomamente, visse in “stato di veglia non responsivo” per nove anni nella sua abitazione dove morì a causa di una polmonite nel 1985.

L’opinione pubblica si pose l’interrogativo sulla “sopravvivenza a tutti i costi” in quelle condizioni, oppure se non fosse più corretto permettere alla natura “di fare il suo corso”.

A seguito di questo caso iniziò la formalizzazione e la legittimazione giuridica dei Comitati di bioetica o di organismi simili, con il compito di valutare gli aspetti etici delle “cure straordinarie” a pazienti in condizioni critiche⁴¹.

Un'altra situazione che attirò notevole interesse riguardò *Baby Doe* (1983), una neonata affetta da *sindrome di Down* aggravata da difetti multipli della cresta neurale: spina bifida, microcefalia e idrocefalia. I medici proposero un intervento chirurgico correttivo; i genitori chiesero che “la natura facesse il suo corso” poichè l’intervento non avrebbe migliorato la situazione ma unicamente ridotto l’entità del danno. I sanitari ricorsero al tribunale, ma i giudici accettarono la richiesta dei genitori. Il caso fu sottoposto anche alla “Corte Suprema Americana”; la neonata morì lo stesso giorno dell’udienza.

Un caso, meno conosciuto ma altrettanto indicativo, fu quello di *William Bartling*⁴² affetto da cinque patologie potenzialmente fatali: enfisema polmonare ostruttivo cronico, malattia vascolare arteriosclerotica diffusa, arteriosclerosi ostruttiva delle arterie coronariche, aneurisma addominale e adenocarcinoma inoperabile del polmone sinistro. Durante una biopsia, *Bartling* ebbe un collasso; fu trasferito nel reparto di rianimazione poichè si rese indispensabile l’utilizzo di un respiratore artificiale. Il paziente chiese ripetutamente di rimuovere il dispositivo medico. Si decise, inoltre, di legargli le mani alle sponde del letto per impedirgli di togliersi il respiratore. Il medico di *Bartling* era favorevole ad accogliere la richiesta del suo paziente a condizione che ci fosse stato l’accordo dell’amministrazione dell’ospedale. Questa, era contraria, ritenendo la rimozione del respiratore una “collaborazione in suicidio”. Ci si rivolse al giudice che pose a *Bartling* tre domande:

“Desidera vivere?”. *Bartling* rispose: “sì”.

“Desidera continuare a vivere dipendendo dal respiratore?”. *Bartling* rispose: “no”.

“Si rende conto che se il respiratore venisse staccato, lei potrebbe morire?”. *Bartling* rispose: “sì”.

Il giudice stabilì che la prognosi a livello medico era “ottimistica” e l’atteggiamento del *Bartling* nei confronti del respiratore “ambivalente”; perciò

⁴¹ La rivista *Life*, pubblicò nel 1962 un articolo denunciando che in un ospedale di *Seattle* (USA), la possibilità per i malati bisognosi di dialisi di sottoporsi alla cura era decisa da un gruppo interdisciplinare dell’Ente essendoci pochi posti a disposizione (cfr., *They decide who lives, who dies*, *Life* 9 -1962- 102).

⁴² Cfr.: W. REICH, *Perché i Comitati di etica? Una valutazione dei diversi modelli*, in *I Comitati di etica in ospedale*, op. cit., pp. 17-19.

negò il distacco del dispositivo medico. *Bartling*, trascorse il resto della vita presso la terapia intensiva, collegato al respiratore e con le mani legate⁴³.

I casi menzionati riguardarono aspetti etici della pratica clinica; dunque, l'istituzione dei primi Comitati di bioetica, fu la risposta ad esigenze contingenti.

Anche nelle sperimentazioni cliniche, l'aspetto etico era carente, nonostante che nel 1953 il "*Group Consideration for Clinical Research Procedures Deviating from Accepted Medical Practice or Involving Unusual Hazard*" sollecitò la revisione etica delle ricerche da una "Commissione indipendente", ma tale indicazione fu applicata unicamente alle sperimentazioni condotte nei centri pubblici.

Nel 1962, si emendò la decisione della "*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*" del 1938, che autorizzava lo studio di nuovi farmaci senza la revisione etica del protocollo. Fu anche introdotto l'obbligo del consenso informato.

Nel 1966, il "*National Institute of Health*" (NIH), Agenzia del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti, stabilì alcune norme per regolamentare la sperimentazione. Sempre nel 1966, la "*Surgeon-General of the United States Public Health Service*" (USPHS), emanò una disposizione che rese obbligatoria l'istituzione, nei centri pubblici di ricerca, di una Commissione per la revisione etica dei protocolli.

Nel 1974, fu istituita dal Congresso degli USA, sollecitato anche dal drammatico "*Tuskegee syphilis study*", la "*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*" (Commissione Nazionale per la protezione dei soggetti umani coinvolti nelle Ricerche Biomediche e Comportamentali) con il compito di identificare i principi etici irrinunciabili nella ricerca biomedica e fornire suggerimenti per l'applicazione. Sempre nel 1974, il Presidente *R. Nixon*, firmò "*La legge sulla ricerca*" che fissò la costituzione degli "*Institutional Review Boards*" (IRB) negli istituti che conducevano ricerca con fondi pubblici per tutelare i diritti dei partecipanti alle sperimentazioni.

Dopo quattro anni di lavoro, la "*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*", pubblicò *i principi etici di base e le linee guida* per le sperimentazioni cliniche. E' il "*Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*" che rimarrà, pur non acquisendo valore legale, il nucleo concettuale fondamentale della bioetica americana⁴⁴.

Il *Belmont Report* indicò tre principi etici imprescindibili.

- Il *principio di autonomia* o del "rispetto per le persone", concepito come l'obbligo di trattare gli individui come soggetti autonomi, rispettando la loro capacità di autodeterminazione, salvaguardandolo da danni ed abusi negli stati di vulnerabili o possedendo un'autonomia limitata. Di conseguenza, chi

⁴³ Cfr.: G. J. ANNAS, *Prisoner in the ICU: The Tragedy of William Bartling*, in *The Hastings Center Report* 14 (1984) 28-89.

⁴⁴ Il testo in S. SPINSANTI, *Bioetica in sanità*, Nis, Firenze 1993, pp. 243-254.

partecipava ad una sperimentazione clinica, doveva fornire il proprio consenso dopo aver ricevuto dal medico ampia ed adeguata informazione.

- Il *principio di beneficenza* (dal termine inglese *beneficence*) inteso come “la pratica di fare il bene”, massimizzando i benefici e minimizzando i rischi.

- Il *principio di giustizia* interpretato come l’equa distribuzione degli oneri e dei benefici derivanti dalla sperimentazione clinica.

L’osservanza di questi principi etici sarebbe stata verificata da un Comitato, i già citati “*Institutional Review Boards*”, che superando la natura volontaria e informale delle precedenti iniziative, avrebbero approvato la sperimentazione e controllato che il consenso informato fosse caratterizzato da una dettagliata informazione, ponendo particolare attenzione ai bambini, agli anziani e agli handicappati mentali gravi.

Nel 1980, il Presidente *J. Carter*, istituì la “*President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research*” (Commissione Presidenziale per lo Studio dei Problemi Etici in Medicina e nella Ricerca comportamentale) formata da scienziati, clinici ed esperti di filosofia, teologia, scienze mediche e sociali. I lavori della Commissione durarono tre anni (1980-1983); fu prodotta una *Raccomandazione* che imponeva l’istituzione di un Comitato di bioetica in ogni Ente ospedaliero.

Al Comitato furono assegnate tre funzioni: la consulenza etica per casi clinici problematici, la redazione di linee guida per la ricerca e la formazione degli operatori sanitari riguardo i problemi etici della medicina e della ricerca⁴⁵.

Nel 1984, “*l’Accademia Americana di Pediatria*”, si pronunciò a favore dell’istituzione dei Comitati di bioetica⁴⁶. Di particolare rilievo fu anche la presa di posizione espressa dall’ “*Associazione degli ospedali americani*”⁴⁷.

Anche a livello internazionale si prese coscienza del rilievo dei Comitati, e nella revisione di Tokyo della Dichiarazione di Helsinki, si stabilì che “il progetto e l’esecuzione di ogni fase della sperimentazione riguardante l’uomo debbono essere chiaramente definiti in un protocollo sperimentale che deve essere sottoposto ad un *Comitato indipendente* nominato appositamente a tale scopo” (art. 1,2).

⁴⁵ Cfr.: PRESIDENT’S COMMISSION, *Deciding to forego life sustaining treatment*, US Government Printing Office, Washington DC 439 (1983) 457.

⁴⁶ “L’Accademia Americana di Pediatria raccomanda che i responsabili di ogni istituzione ospedaliera prendano in seria considerazione il ruolo che un Comitato di bioetica può svolgere nell’aiutare a prendere decisioni sulle cure riguardanti bambini con gravi patologie” (G. LEBEER -a cura di-, *Ethical function in Hospital ethics Committees*, vol. 51 in “*Biomedical and health Research European Commission*”, Bruxelles 2002, pg. 215).

⁴⁷ “La crescita delle conoscenze mediche e la diffusa applicazione della tecnologia in campo medico hanno aperto nuove opportunità nella cura della salute. Nello stesso tempo però questi fenomeni hanno posto sempre più medici, operatori sanitari in genere, pazienti e familiari di fronte a complesse scelte etiche. Il recente tentativo di chiarificare a livello delle istituzioni sanitarie le questioni di etica biomedica si è concentrato sul ricorso all’istituzione dei comitati di bioetica. Tali comitati saranno in grado di rispondere al compito di identificare le implicanze etiche dei nuovi problemi posti dal progresso biomedico e di contribuire alla loro soluzione, a condizione che ne siano chiaramente definiti gli obiettivi e che sia altrettanto chiara la consapevolezza delle loro possibilità e dei loro limiti” (K. RUYTER, *Clinical Ethics Committees in Norway: experiences and challenges*, in *Ethical function in Hospital Ethics Committees*, op. cit., pp. 81-99).

2. La diffusione dei comitati di bioetica

A partire dagli anni Ottanta del XX secolo, come abbiamo visto, soprattutto negli Stati Uniti, fu favorita l'istituzione dei Comitati di bioetica nelle strutture ospedaliere, anche se persisteva la discussione sulla loro *mission*.

Negli USA, nacquero tre tipologie di Comitati.

- A "livello nazionale" i Comitati e le Commissioni per lo studio delle contese bioetiche.
- A "livello dei singoli ospedali" gli *Hospital Ethics Committees*.
- A "livello degli Istituti di Ricerca" gli *Institutional Review Boards* per valutare ed esprimere il parere etico sui protocolli di sperimentazione clinica⁴⁸.

I Comitati di bioetica si diffusero, contemporaneamente, anche in vari Paesi⁴⁹.

In Italia, dagli anni '80, operarono alcuni centri di bioetica. La *Scuola di Medicina e Scienze Umane*, fondata nel 1982 a Milano presso la Fondazione San Raffaele del Monte Tabor; il *Centro di Bioetica di Genova*, istituito nel 1984 dall'Università di quella città; la *Consulta di Bioetica* nel 1989; il *Laboratorio di Bioetica* della Fondazione Lanza di Padova; l'*Istituto Giano di Bioetica*.

Per quanto riguarda i Comitati etici, abbiamo avuto un ritardo di diffusione rispetto ad altri Paesi. I nostri Comitati "pionieri" furono istituiti presso l'*Università Cattolica del Sacro Cuore* di Roma (1985), gli *Istituti Clinici di Perfezionamento* di Milano (1985), l'*IRCCS san Raffaele* di Milano (1986) e immediatamente dopo all' *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori* di Milano e all'*Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro* di Genova.

Il *Comitato Nazionale di Bioetica*, con funzione consultiva, fu costituito solo nel 1990 presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri.

Dunque, anche in Italia, dalla metà degli anni '80 notiamo un proliferare di Comitati etici, caratterizzato però, per molti anni, dalla disomogeneità.

3. La normativa italiana per i comitati di bioetica

Nella legislazione italiana sono *quattro* i Documenti riguardanti peculiarmente i Comitati etici: Decreto Ministeriale n. 86 del 27 aprile 1992, Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997, Decreto del Ministero della Salute del 18 marzo del 1998, Decreto Ministeriale del 12 maggio 2006, oltre l'articolo 12, del Decreto Legge n. 158 del 13 settembre 2012 considerato nell'excursum 1.

⁴⁸ Cfr.: A. M. CAPRON, *Ethics Committees in the Unides States*, in *Notizie di Politeia* 67 (2002) 87-94.

⁴⁹ Ad esempio, nel 1976, in Canada, presso "l'*Institut de Recherche Clinique*" dell'Università di *Montreal*, fu istituito il "*Centre de Bioéthique*" e nel 1978 il "*Comité Deontologique de la Recherche*" con il compito di revisione della ricerca e per offrire una guida alla pratica clinica. Nel 1982, al *Consiglio d'Europa*, fu istituito il "*Comité ad hoc d'experts sur les progrès des sciences biomédicales*" (CAHBI) per elaborare Raccomandazioni e Risoluzioni per gli Stati membri, anche se già dal 1977 era presente l' "*European Ethical Review Committee*" (EERC), composto da trenta membri di nove Paesi europei, con la finalità di determinare la validità scientifica e gli aspetti etici dei protocolli delle industrie farmaceutiche del "vecchio continente". Nel 1983, nel *Massachusetts*, fu costituito il "*Council for Responsible Genetics*" composto da scienziati preoccupati dallo sviluppo incontrollato delle biotecnologie.

Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica si è pronunciato con *tre* Pareri: I Comitati etici (1992), I Comitati etici in Italia: problematiche recenti (1997), I Comitati etici in Italia: orientamenti per la discussione (2001).

3.1. DECRETO MINISTERIALE 86/92

Il Decreto Ministeriale n. 86 del 27 aprile 1992: *“Disposizione sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE”⁵⁰*, si fece garante della Direttiva della Commissione delle Comunità Europee sulla revisione dei protocolli di ricerca da parte dei Comitati etici, introducendo per la prima volta nel contesto normativo italiano il termine “Comitato etico”. E’ *“una struttura indipendente costituita da medici e non, il cui compito è di verificare che siano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti ad uno studio, fornendo in questo modo una pubblica garanzia”*(art. n.3).

A seguito di questo Decreto, il Comitato etico, assumerà la caratteristica di un organismo amministrativo delegato, prevalentemente, all'esame delle sperimentazioni cliniche, i cui pareri assumeranno “valore vincolante”.

Il Decreto non offrì indicazioni concrete sull'organizzazione e il funzionamento dei singoli Comitati.

3.2. DECRETO MINISTERIALE 15 LUGLIO 1997

Il secondo documento, è il Decreto Ministeriale del 15 luglio 1997: *“Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali”⁵¹* che obbligò l'approvazione da parte del Comitato etico di ogni sperimentazione clinica (cfr. art. 3.1.).

Il Comitato etico fu definito: *“Una struttura indipendente (una commissione o un comitato di revisione dell'istituzione, regionale, nazionale o sopranazionale), costituita da professionisti medici/scientifici e membri non medici/scientifici, con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione. Tale struttura è responsabile, tra l'altro, di effettuare la revisione e di dare l'approvazione e il parere favorevole relativamente al protocollo di studio, alla idoneità del/gli sperimentatore/i, delle strutture, nonché ai metodi ed al materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio clinico”* (allegato 1, 1.27).

Per quanto riguarda la configurazione legale/giuridica, l'organizzazione e l'operatività, il Decreto fece riferimento alle *Good Clinical Practice* che autorizzavano la variazione della metodologia operativa da Paese a Paese, dovendo comunque, consentire al Comitato di agire nel rispetto delle stesse. Riguardo alla composizione, l'allegato al Decreto, fornì suggerimenti

⁵⁰ GU n. 101 del 15 giugno 1992.

⁵¹ GU n. 191 del 18 agosto 1997.

generali, raccomandandosi che il Comitato comprendesse almeno cinque componenti tra cui uno di formazione non scientifica ed uno indipendente dal centro di sperimentazione (cfr. allegato 1, 3.2.1.). Dunque, ai Comitati etici, fu attribuito ufficialmente un ruolo vincolante a livello decisionale nei confronti delle singole sperimentazioni.

Notiamo due differenze rispetto al precedente Decreto.

La prima riguarda *l'applicazione della Good Clinical Practice* ad ogni sperimentazione clinica, mentre nel '92 si richiedeva di far riferimento alle GCP unicamente nelle sperimentazioni aventi come finalità l' immissione in commercio di nuovi farmaci (cfr. art. 2.2).

La seconda differenza interessava direttamente i Comitati etici; furono delineate le procedure operative standardizzate da seguirsi, incrementando notevolmente l'aspetto burocratico a livello gestionale.

3.3. DECRETO MINISTERIALE 18 MARZO 1998

Il terzo Decreto del Ministero della Sanità fu quello del 18 marzo del 1998: "*Linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici*"⁵².

Riguardò direttamente i Comitati etici, fornendo indicazioni, in linea con le GCP, sull'istituzione, la natura, la struttura, la composizione e il funzionamento, e riconfermò ai Comitati la responsabilità di autorizzare l'avvio delle sperimentazioni cliniche.

Il Comitato etico, fu definito:

- *organismo indipendente*, quindi non subordinato gerarchicamente né alla struttura dove operava e neppure ad altri Comitati;
- *composto* di esperti sanitari e non⁵³, secondo i criteri di *interdisciplinarietà*;
- con il *compito* di emettere *il proprio parere vincolante*, prima dell'avvio di ogni sperimentazione clinica, basato sulla verifica dell'impostazione scientifica ed etica.

Punto di riferimento per le decisioni saranno la Dichiarazione di Helsinki, le GCP ed eventuali raccomandazioni del Comitato Nazionale per la Bioetica.

La finalità è la protezione dell' interesse del paziente partecipante alla ricerca, che per essere incluso nello studio, avrebbe fornito preliminarmente un consenso libero ed informato (cfr. allegato 1, punto 1, artt. 1 e 4).

Il Decreto, si propone di offrire orientamenti omogenei per l'istituzione e l'attività dei Comitati etici e definirne i profili, ma alla fine, la caratteristica prevalente che emergerà dell'attività dei Comitati riguarderà la ricerca anche se, come richiamato dal Comitato Nazionale per la Bioetica, un impegno non minore doveva riguardare i problemi assistenziali della pratica clinica, "allo scopo di garantire l'umanizzazione dell'assistenza e la tutela della dignità e della salute dei cittadini"⁵⁴.

⁵² GU n. 122 del 28 maggio 1998.

⁵³ In merito alla composizione fu specificato che "devono essere garantite le qualifiche e le esperienze necessarie a valutare gli aspetti etici e scientifico-metodologici degli studi proposti" (Allegato, art. 1, punto 3).

⁵⁴ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati Etici in Italia: problematiche recenti*, Roma 1997, n. 2.

L'ultimo Decreto Ministeriale riguardante i Comitati etici fu quello del 12 maggio 2006 che esamineremo in seguito.

3.4.COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, “PARERE DEL 27 FEBBRAIO 1992: I COMITATI ETICI”⁵⁵

In questo Parere, il Comitato Nazionale per la Bioetica, affrontò le *caratteristiche richieste ai Comitati di etica* e si interrogò sull'opportunità di *separare l'attività sperimentale da quella clinica*.

Nel 1992, in Italia, erano presenti tre tipologie di Comitati.

- Il “Comitato Nazionale per la Bioetica”, primo livello.
- I “Comitati Etici Regionali”, secondo livello, con il ruolo “di consulenza” per Giunte e Consigli regionali con la stesura di pareri sulla ricerca e sulla sanità.
- Il terzo livello interessava le realtà locali con i “Comitati Etici Locali” per i quali, il Documento, identificava quattro compiti:
 - 1.orientamento degli operatori sanitari e dei ricercatori sulle questioni etiche della ricerca e della pratica clinica;
 - 2.interpretazione delle norme e dei principi etici di riferimento internazionali, nazionali e dei singoli Ordini Professionali;
 - 3.formazione alle dimensioni etiche e deontologiche degli operatori sanitari;
 - 4.promozione dei diritti e della dignità dell'assistito.

Per quanto riguardava *l'identità dei Comitati*, secondo il Parere, l'approccio e la composizione dovevano essere interdisciplinare.

Restavano insolte le questioni sulla natura giuridica, sulla responsabilità dei componenti, sul valore del parere espresso, che si suggerisce obbligatorio ma non vincolante.

Il Parere, si chiese inoltre, se gli aspetti della ricerca e della pratica clinica dovessero essere esaminati da un unico Comitato etico locale, oppure da due organismi distinti.

3.5. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, “PARERE DEL 18 APRILE 1997: I COMITATI ETICI IN ITALIA: PROBLEMATICHE RECENTI”⁵⁶

Nel secondo documento, il Comitato Nazionale per la Bioetica affrontò nuovamente l'argomento delle *due tipologie di Comitati*, quelli di *Etica della ricerca* e quelli di *Etica dell'assistenza clinica e sanitaria*.

All'interrogativo: un unico organismo, oppure due? Il Comitato Nazionale non fornì nessuna risposta. Ribadì unicamente l'importanza della distinzione tra le due “funzioni” che i Comitati avrebbero potuto svolgere singolarmente o congiuntamente.

E' nuovamente sottolineato che i pareri dei Comitati etici non dovrebbero *mai risultare vincolanti*, anche quando siano previsti obbligatori dalla legge.

⁵⁵ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati etici*, Roma 1992.

⁵⁶*I Comitati etici: problematiche recenti*, op.cit.

3.6. COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, “PARERE DEL 13 LUGLIO 2001: I COMITATI ETICI:ORIENTAMENTI PER LA DISCUSSIONE”⁵⁷

Il Parere propose una nuova riflessione sulla natura e sul rilievo dei Comitati etici, sottolineando alcune problematiche nell’organizzazione e nella gestione e chiese un congruo numero di componenti indipendenti rispetto all’Istituzione costitutiva del Comitato.

Si analizzò ancora la distinzione tra la funzione di valutazione dei protocolli sperimentali, e gli altri compiti affidati a questo organismo; ad esempio, le consulenze etiche nella pratica clinica, la formazione e la sensibilizzazione alle evidenze etiche.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica auspicò, infine, che il legislatore fornisse un’organica base giuridica per l’attività dei Comitati, come pure definisse la loro competenza anche negli studi relativi alla sperimentazione sugli animali.

4. Profili dei Comitati Etici

Come abbiamo notato precedentemente, i Comitati etici potrebbero differenziarsi in *Comitati di etica della pratica clinica* e *Comitati di etica della ricerca*. In questa parte saranno illustrate le due tipologie.

4.1. COMITATI DI ETICA DELLA PRATICA CLINICA⁵⁸

Mentre i *Comitati etici della ricerca* possiedono chiari riferimenti legislativi e linee guida organiche ed esaurienti, i *Comitati etici della pratica clinica*, quelli cioè che dovrebbero valorizzare e salvaguardare le specificità che caratterizzano gli ambiti e le pratiche di cura, faticano a trovare un’adeguata collocazione nel nostro panorama sanitario.

Un punto di riferimento lo intravediamo nel “Rapporto finale” della statunitense “*President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research*”, che nel 1983 propose l’istituzione di “Comitati etici della pratica clinica” con le seguenti competenze:

- analisi etica di casi clinici complessi e controversi;
- elaborazione di linee-guida, direttive istituzionali, raccomandazioni su questioni etiche;
- formazione etica del personale sanitario e sensibilizzazione pubblica⁵⁹.

Interessante, è pure l’esperienza spagnola dei “*Comités asistencial de etica*”, mentre per quanto riguarda il contesto italiano le uniche autorevoli riflessioni sono i due Pareri formulati dal Comitato Nazionale per la Bioetica nel 1992 e 1997 ed esaminati in precedenza.

Questi Organismi di consulenza potrebbero raggiungere due finalità:

⁵⁷ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati etici: orientamenti per la discussione*, Roma 2001.

⁵⁸ Questi Comitati sono denominati in vari modi: Comitati di etica clinica, Comitati di etica in ospedale, Comitati di etica dell’assistenza sanitaria, Comitati etici istituzionali, e più in generale “Comitati di Bioetica”.

⁵⁹ *Deciding to forego life sustaining treatment*, op. cit., n. 269, pg. 257.

- supportare le autorità amministrative e mediche nella gestione delle complessità di un Ente sanitario partendo dalle situazioni difficili ed incerte che si incontrano nella pratica quotidiana;
- rifondare una visione antropologica unitaria nel contesto delle scienze biomediche.

Approfondiamo la prima competenza sottolineata anche dalla “Commissione Presidenziale Americana”: analisi etica di casi clinici complessi e controversi.

Alcune domande che il medico si pone, faticano a trovare risposta. Ad esempio: “è accettabile da un punto di vista etico sottoporre il paziente ad un’azione diagnostica o terapeutica dato la sua compromessa situazione?”, “devo prescrivere o no, determinati farmaci?”...

Di fronte a questi, e ad altri pesanti interrogativi, il medico avverte, a volte, un profondo bisogno di “conforto”, inteso, come ricorda la derivazione latina del verbo: nel “rendere forte” mediante il sostegno nella fatica e l’incoraggiato con parole e ragionamenti convincenti.

Il “sostegno” del Comitato etico non significa assumersi responsabilità non proprie, oppure sostituirsi all’azione e alla coscienza di nessuno, ma unicamente “condividere” con il medico alcuni momenti particolari della sua esperienza professionale. Ciò sarà possibile esclusivamente in un contesto aperto, libero, disponibile e dialogico, al di fuori di ogni logica di strumentalizzazione ideologica e di potere.

La condizione attuale di questa tipologia di Comitati, abbiamo affermato, è incerta per la carenza legislativa e normativa, per le difficoltà nell’attribuzione delle competenze, per l’indipendenza da garantirgli e per le responsabilità da riconoscergli.

Una Regione italiana, che ha optando per la totale distinzione tra “Comitati etici della ricerca” e “Comitati etici della pratica clinica” è il Veneto.

Una delibera della Giunta Regionale del 2004⁶⁰, istituì in ogni Azienda sanitaria, i “Comitati etici della pratica clinica” finalizzati ai problemi etici dell’attività sanitaria. Nella Delibera si motivò la scelta: “L’emergere di nuove questioni etiche e l’amplificazione della loro complessità dentro l’organizzazione ospedaliera e l’assistenza sanitaria territoriale richiedono una riflessione etica più strutturata, sia rispetto ai contenuti che alla dimensione istituzionale”. E più esplicitamente: “La ristrutturazione dei Comitati per la sperimentazione non esaurisce le risposte alle problematiche emergenti della bioetica e alla crescita dei processi di umanizzazione delle strutture socio-sanitarie della Regione”. Oggi, in Veneto, oltre che il “Comitato Regionale per la Bioetica”, sono presenti 11 “Comitati etici della ricerca clinica” a riferimento provinciale.

I Comitati etici veneti della pratica clinica, sono organi consultivi a supporto delle decisioni sanitarie in relazione ai profili etici delle problematiche connesse all’azione diagnostica e terapeutica e ad integrazione delle qualità dei servizi socio-sanitari erogati.

⁶⁰ REGIONE VENETO, *Delibera 4049*, 22 dicembre 2004.

I componenti dei Comitati sono nominati dai Direttori Generali sulla base di criteri di riconosciuta competenza ed esperienza professionale, e di disponibilità alla riflessione etica.

La composizione: un medico legale, un medico anestesista-rianimatore, un medico di area chirurgica, un medico di area internista, un medico di area riabilitativa, un medico di area pediatrica, uno psicologo, uno psichiatra, un operatore di area infermieristica, un esperto in materie giuridiche, il difensore civico, un esperto di etica. Fanno parte di diritto i Dirigenti medici dell'Azienda Sanitaria.

Le funzioni:

- l'umanizzazione delle cure sanitarie con particolare attenzione alla dignità della persona malata e al rispetto della sua autonomia;
- la consulenza agli organi decisionali in ordine all'elaborazione di politiche istituzionali concernenti pratiche che presentino risvolti etici particolarmente problematici;
- la formazione nell'ambito della bioetica, indirizzata sia agli operatori sanitari che ai cittadini⁶¹.

Nel marzo del 2003, fu presentato da M. Immacolato, A. Mori e S. Holm e sottoscritto da vari medici e bioeticisti, un documento programmatico: la "Carta di San Macuto", ed inviato al Ministro della Sanità.

I firmatari, dopo aver rilevato che erano trascorsi cinque anni dall'entrata in vigore del Decreto del 18 marzo 1998 che "lasciava ben sperare che il legislatore intendesse far nascere quegli organismi che avrebbero portato avanti alcuni mandati che fanno capo ai Comitati etici"⁶², tra cui la consulenza etica all'attività clinica e la diffusione della cultura bioetica, constatarono con rammarico che gli interventi legislativi approvati inseguirono riguardarono unicamente la sperimentazione clinica. Ed ecco la richiesta: "Noi riteniamo che non solo i tempi siano maturi per interventi sostanziali in materia, ma che sia urgente e improcrastinabile che siano costituiti anche i Comitati etici per la consulenza etica all'attività clinica. Tali istituti sono infatti essenziali affinché si possa rafforzare quel rapporto di fiducia tra operatore e utente in campo sanitario da tutti auspicato che tuttavia è sempre più a rischio"⁶³. "Tali istituti si rendono necessari per garantire al pubblico la trasparenza delle scelte sanitarie e la loro legittimità, nonché l'eticità dell'assistenza clinica in qualsiasi luogo essa sia fatta: università, ospedale, territorio"⁶⁴. Sono poi espresse alcune proposte.

"- Le aziende sanitarie locali, le aziende ospedaliere, gli istituti universitari di ricovero e cura, pubblici e privati, devono provvedere all'istituzione di un Comitato etico per la consulenza etica dell'attività clinica.

- Oltre a tale funzione il Comitato provvederà anche alla diffusione della cultura bioetica, alla formazione bioetica del personale sanitario, alla consulenza etica agli organi direzionali circa le *policy* da attuare.

⁶¹ Le caratteristiche riportate sono una sintesi di quelle presenti nei "Comitati Etici Veneti per la pratica clinica".

⁶² <http://www.politeia-centrostudi.org/doc/CartaSMacuto/>

⁶³ Carta di San Macuto.

⁶⁴ Carta di San Macuto.

- I Comitati etici si adopereranno affinché i 'vertici' delle strutture sanitarie non tengano conto soltanto degli aspetti tecnico-professionali ed economici delle prestazioni, ma pongano tra i loro obiettivi prioritari anche la formazione etica degli operatori sanitari, i bisogni di salute del contesto sociale, le implicazioni etiche insite nelle varie scelte organizzative.

- I Comitati etici devono avere un buon grado di indipendenza dalle strutture sanitarie, essere formati all'interdisciplinarietà e al pluralismo etico.

- L'indipendenza del Comitato etico sarà garantita attraverso le seguenti misure istituzionali:

- a) la presenza di membri esterni in numero non inferiore a quello degli interni;
- b) l'affidamento della presidenza ad un membro esterno;
- c) l'incompatibilità delle cariche di 'alta dirigenza' delle strutture sanitarie con la funzione di membro del Comitato.

- Le strutture dove operano i Comitati etici devono mettere a disposizione del Comitato le risorse necessarie per il suo funzionamento:

- a) personale qualificato per svolgere le funzioni di segreteria;
- b) risorse finanziarie sufficienti per le attività del Comitato;
- c) una sede fisica adeguata.

- La nomina dei componenti del Comitato etico deve avvenire sulla base di documentate competenze non solo nelle specifiche professioni, ma anche in campo bioetico⁶⁵.

Ed ecco la conclusione: "I tempi sono ormai maturi affinché il Comitato etico realizzi in pieno e in concreto i mandati affidatigli dalle norme e dalla comunità sociale, non solo nell'ambito della sperimentazione, ma anche in quello dell'assistenza: di essere organo garante della sicurezza, dei diritti, della dignità dei soggetti utenti delle strutture sanitarie, e strumento di diffusione della cultura bioetica"⁶⁶.

Sono trascorsi alcuni anni dalla pubblicazione della "Carta di San Macuto"; i comitati etici della ricerca clinica hanno compiuto progressi a livello strutturale ed organizzativo (anche se non tutti condivisibili), ma per quanto riguarda la consulenza etica e la formazione bioetica, sempre più indispensabile nel settore sanitario, i comitati etici sono rimasti quasi assenti, ostaggi di una burocrazia in aumento e dello scollamento tra prassi sanitaria e riflessione sui valori.

Ciò che abbiamo affermato fin qui sui "Comitati di etica della pratica clinica" è ben riassunto nel pensiero del filosofo J.F. Malherbe. "Detto nel modo più essenziale possibile, i Comitati di etica della pratica clinica hanno il compito di vigilare affinché le scienze e le tecniche biomediche restino al servizio dei sanitari e dei pazienti. In altre parole, la loro funzione è impedire che gli uni e gli altri diventino schiavi o vittime delle scienze e delle tecniche biomediche. Volendoci esprimere in modo positivo, i Comitati svolgono la missione di promuovere gli interessi tanto di coloro che dispensano le cure, quanto di coloro che le ricevono, in modo che siano i beneficiari dello sviluppo delle scienze e delle tecniche biomediche e del loro utilizzo sempre più massiccio"⁶⁷. Da qui la

⁶⁵ Carta di San Macuto.

⁶⁶ Carta di San Macuto.

⁶⁷ *I Comitati di etica in ospedale: un luogo di sviluppo dell'autonomia*, op. cit., pg. 40.

conclusione del filosofo: “In definitiva, il ruolo dei Comitati è quello di vigilare affinché la medicina, e più in generale tutte le pratiche sanitarie, conservino la finalità loro propria, nonostante il loro sviluppo tecnologico e le modalità di finanziamento. Finalità che potrebbe essere definita come lo sviluppo della salute di tutti, e di tutto l’uomo”⁶⁸.

4.2. COMITATI ETICI DELLA RICERCA CLINICA

Noi, esamineremo questa tipologia di Comitati, riferendoci al Decreto Ministeriale 12 maggio 2006: “*Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*”⁶⁹.

Tre sono le funzioni affidate.

-Garanzia⁷⁰

L’attività principale del Comitato etico, come già affermato, è l’esame dei protocolli delle sperimentazioni cliniche e delle ricerche biomediche da un punto di vista scientifico ed etico, l’approfondimento e la discussione dei vari aspetti, soprattutto quelli controversi che potrebbero danneggiare l’arruolato.

Il Comitato etico ha anche l’obbligo di sorvegliare il progresso delle sperimentazioni, di monitorarle e di visionare gli eventi avversi gravi.

-Consulenza⁷¹

L’argomento lo abbiamo già trattato in precedenza; qui vogliamo unicamente sottolineare che per proporre delle soluzioni ad alcune problematiche poste dal progresso biomedico, a volte, risultano inadeguate e insufficienti le norme deontologiche e giuridiche, investendo aspetti specificatamente etici. Dunque, il Comitato etico, deve porsi al servizio degli operatori sanitari, fornendo pareri motivati, elaborati in discussione collegiali, che avranno unicamente rilievo consultivo, quindi non vincolante.

-Formazione⁷²

Il Comitato etico è un organismo deputato anche alla formazione e alla sensibilizzazione alla bioetica. Già nel 1991, il Comitato Nazionale per la Bioetica, evidenziava la “crescente richiesta di informazione-formazione in tema di etica pubblica, data anche l’urgenza dei problemi etici connessi con l’applicazione sempre più vasta di nuove tecniche nell’ambito sanitario, cui corrispondono le esigenze di un’effettiva comprensione dei problemi umani legati alle malattie e alla sofferenza”⁷³.

⁶⁸ *I Comitati di etica in ospedale: un luogo di sviluppo dell’autonomia*, op. cit., pg. 43 .

⁶⁹ GU n. 194 dell’ 8 agosto 2006.

⁷⁰ “Il Comitato etico per le sperimentazioni cliniche dei medicinali è un organismo indipendente 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” (Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, art. 1.1).

⁷¹ “Ove non già attribuiti a specifici organismi, i Comitati etici possono svolgere anche una funzione consultiva in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona umana” (Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, art. 1.3.).

⁷² “Il Comitato etico può proporre iniziative di formazione per gli operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica” (Decreto Ministeriale 12 maggio 2006, art. 1.3).

⁷³ *Bioetica e formazione nel sistema sanitario*, op.cit., pg. 3.

Exursum 4: Il Comitato Nazionale per la Bioetica

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), fu istituito con “Decreto del Presidente del Consiglio” il 28 marzo 1990, come organismo consultivo della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Suo dovere, è anche l’orientamento degli Organi legislativi ed amministrativi, che chiedono consulenze in materia di bioetica.

Nel momento della costituzione il Comitato Nazionale per la Bioetica era formato da 40 membri, ora è composto da 48 componenti: 33 esperti di “chiara fama” nelle discipline biologiche, filosofiche, giuridiche e medico-legali, 5 componenti fissi oltre i presidenti del Comitato Nazionale delle Ricerche, del Consiglio Superiore della Sanità, dell’ Istituto Superiore di Sanità, della Federazione Nazionale Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri e dell’Ordine degli Infermieri. Le riunioni sono convocate a cadenza mensile.

Nel Decreto istitutivo si precisavano i compiti:

- elaborare un quadro riassuntivo dei programmi, degli obiettivi e dei risultati della ricerca e della sperimentazione nel campo delle scienze della vita e della salute dell’uomo;
- formulare pareri e indicare soluzioni, anche ai fini della predisposizione di atti legislativi, per affrontare i problemi etici e giuridici che emergono con il progredire delle ricerche;
- prospettare soluzioni per le funzioni di controllo rivolte alla tutela della sicurezza dell’uomo e dell’ambiente nella produzione di materiale biologico;
- promuovere la redazione di codici di comportamento per gli operatori dei vari settori interessati;
- favorire una corretta informazione dell’opinione pubblica.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica, in venticinque anni di lavoro, ha prodotto 118 Pareri⁷⁴, oltre mozioni e risposte a varie interpellanze.

⁷⁴ Riportiamo in ordine alfabetico i Pareri del Comitato Nazionale per la Bioetica.

- Adozione per la nascita degli embrioni crioconservati e residuali derivanti da procreazione medicalmente assistita (P.M.A.) (18 novembre 2005).
- Alimentazione differenziata ed interculturalità (17 marzo 2006).
- Alimentazione e idratazione dei pazienti in stato vegetativo persistente (30 settembre 2005).
- Alimentazione umana e benessere animale (28 settembre 2012)
- Ambiente (22 settembre 1995).
- Biobanche e ricerca sul materiale biologico umano (9 giugno 2006).
- Biobanche pediatriche (11 aprile 2014)
- Biotecnologie (30 novembre 2001).
- Bioetica e formazione nel mondo della scuola (16 luglio 2010).
- Caudotomia e conchectomia (5 maggio 2006).
- Chimere ed ibridi, con una riflessione particolare sugli ibridi citoplasmatici (26 giugno 2009).
- Chirurgia estetica e ricostruttiva (21 giugno 2012)
- Circoncisione: profili bioetici (25 settembre 1998).
- Clonazione (17 ottobre 1997).
- Comitati etici in Italia (13 luglio 2001).
- Comitati etici in Italia: problematiche recenti (18 aprile 1997).
- Comitati etici (27 febbraio 1992).
- Comunicazione da parte del Servizio Sanitario Nazionale ai pazienti dei costi delle prestazioni sanitarie (28 settembre 2012)
- Condizioni di vita della donna nella terza e quarta età: aspetti bioetici nell’ assistenza socio-sanitaria (16 luglio 2010).

-
- Conflitti d'interessi nella ricerca biomedica e nella pratica clinica (8 giugno 2006).
 - Conoscere le proprie origini biologiche nella procreazione medicalmente assistita eterologa (25 novembre 2011).
 - Contenzione: problemi bioetici (8 maggio 2015)
 - Criteri di accertamento della morte (24 giugno 2010).
 - Cura del caso singolo e trattamenti non validati (c.d. "uso compassionevole") (27 febbraio 2015)
 - Dalla farmacogenetica alla farmacogenomica (21 aprile 2006).
 - Definizione e accertamento della morte nell'uomo (15 febbraio 1991).
 - Demenze e la malattia di Alzheimer: considerazioni etiche (20 giugno 2014)
 - Destino degli embrioni derivanti da procreazione medicalmente assistita e non più impiantabili (26 ottobre 2007).
 - Diagnosi prenatali (18 luglio 1992).
 - Dichiarazioni anticipate di trattamento (18 dicembre 2003).
 - Diritti degli anziani (20 gennaio 2006).
 - Diritto del bambino a un ambiente non inquinato (24 settembre 1999).
 - Diritti umani, etica medica e tecnologie di potenziamento (enhancement) in ambito militare (22 febbraio 2013)
 - Disabilità mentale nell'età evolutiva: il caso dell'autismo (19 aprile 2013)
 - Disturbi della differenziazione sessuale nei minori: aspetti bioetici (25 febbraio 2010).
 - Donazione d'organo a fini di trapianto (7 ottobre 1991).
 - Donazione da vivo del rene a persone sconosciute (23 aprile 2010).
 - Donazione del corpo *post mortem* a fini di studio e ricerca (19 aprile 2013)
 - Donne in gravidanza e depressione post-partum (16 dicembre 2005).
 - Equità nella salute (25 maggio 2001).
 - Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare (25 novembre 2011)
 - Fecondazione assistita (17 febbraio 1995).
 - Fine della vita umana (14 luglio 1995).
 - Formazione nel sistema sanitario (7 settembre 1991).
 - Gemelli congiunti e interventi di separazione: aspetti bioetici (19 luglio 2013)
 - Gravidanza e parto sotto il profilo bioetico (17 aprile 1998).
 - Identità e statuto dell'embrione umano (22 giugno 1996).
 - I grandi prematuri. Note bioetiche (29 febbraio 2008).
 - Infanzia (22 gennaio 1994).
 - Informazione e consenso all'atto medico (20 giugno 1992).
 - Impiego di animali in attività correlate alla salute e al benessere umani (21 ottobre 2005).
 - Impiego terapeutico delle cellule staminali (27 ottobre 2000).
 - Infanzia e ambiente (18 luglio 1997).
 - Macellazioni rituali e sofferenza animale (19 settembre 2003).
 - Medicine alternative e il problema del consenso informato (18 marzo 2005).
 - "Mobile Health" e applicazioni per la salute: aspetti bioetici (28 maggio 2015)
 - Metodologie alternative, comitati etici e l'obiezione di coscienza alla sperimentazione animale (18 dicembre 2009).
 - Moratoria per la sperimentazione umana di xenotrapianti (19 novembre 1999).
 - Nanoscienze e nanotecnologie (9 giugno 2006).
 - Neonato encefalico e la donazione di organi (21 giugno 1996).
 - Neuroscienze e potenziamento cognitivo farmacologico: profili bioetici (22 febbraio 2013)
 - Obiezione di coscienza e bioetica (12 luglio 2012)
 - Obiezione di coscienza del farmacista alla vendita dei prodotti contraccettivi di emergenza (25 febbraio 2011).
 - Odontoiatria (24 giugno 2005).
 - Ootide (15 luglio 2005).
 - Parere del CNB sulla bozza di Protocollo sulla genetica umana (6 marzo 2002).
 - Parere su "Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo e la biomedicina" (Consiglio d'Europa) e Bozza preliminare di Dichiarazione universale sul genoma umano e i diritti umani (UNESCO) (21 febbraio 1997).
 - Pazienti psichiatrici: problemi bioetici. Parere del CNB sul Libro Bianco del Consiglio d'Europa dedicato al trattamento dei pazienti psichiatrici (24 settembre 1999).
 - Possibilità di brevettare cellule di origine embrionale umana (25 febbraio 2000).
 - Principio di precauzione: profili bioetici, filosofici, giuridici (18 giugno 2004).
 - Progetto genoma umano (18 marzo 1994).

-
- Protezione dell'embrione e del feto umani. Parere del CNB sul progetto di Protocollo dei Comitati di bioetica del Consiglio d'Europa (31 marzo 2000).
 - Psichiatria e salute mentale: orientamenti bioetici (24 novembre 2000).
 - Raccolta e trattamento del liquido seminale umano per finalità diagnostiche (5 maggio 1991).
 - Rapporto sulla brevettabilità degli organismi viventi (19 novembre 1993).
 - Riabilitazione (17 marzo 2006).
 - Ricerca biomedica e protocollo europeo (19 novembre 1999).
 - Rifiuto e rinuncia consapevole al trattamento sanitario nella relazione paziente-medico (24 ottobre 2008).
 - Risoluzione sull'assistenza ai pazienti terminali (30 aprile 1991).
 - Salute e nuove tecnologie dell'informazione (21 aprile 2006).
 - Salute "dentro le mura" (27 settembre 2013)
 - Scambio involontario di embrioni (11 luglio 2014)
 - Scienze veterinarie, benessere animale e salute umana (30 novembre 2001).
 - Scopi, limiti e rischi della medicina (14 dicembre 2001).
 - Segreto nelle procedure riguardanti il sistema regolatorio dei farmaci (28 maggio 2010).
 - Sicurezza delle biotecnologie (28 maggio 1991).
 - Sistema sanitario e risorse (17 luglio 1998).
 - Società multietnica (16 gennaio 1998).
 - Sperimentazione farmacologica nei Paesi in via di sviluppo (27 maggio 2011).
 - Sperimentazione clinica con disegno di non inferiorità (24 aprile 2009).
 - Sperimentazione dei farmaci (17 novembre 1992).
 - Sperimentazione farmacologica sulle donne (28 novembre 2008).
 - Sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza (28 settembre 2012).
 - Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi (8 luglio 1997).
 - Sport e doping (25 marzo 2010).
 - Sterilizzazione non volontaria (20 novembre 1998).
 - Stili di vita e tutela della salute (20 marzo 2014)
 - Suicidio degli adolescenti come problema bioetico (17 luglio 1998).
 - Suicidio in carcere. Orientamenti bioetici (25 giugno 2010).
 - Tabagismo (21 marzo 2003).
 - Tecniche di procreazione assistita. Sintesi e conclusioni (17 giugno 1994).
 - Terapia cellulare del morbo di Huntington attraverso l'impianto di neuroni fetali (20 maggio 2005).
 - Terapia del dolore: orientamenti bioetici (30 marzo 2001).
 - Terapia elettroconvulsivante (22 settembre 1995).
 - Terapia genica (15 febbraio 1991).
 - Terapia intensiva "aperta" alle visite dei familiari (24 luglio 2013).
 - Test genetici (19 novembre 1999).
 - Traffico illegale di organi umani tra viventi (23 maggio 2013)
 - Trapianti di organi nell'infanzia (21 gennaio 1994).
 - Trapianto di rene da vivente non consanguineo (17 ottobre 1997).
 - Vaccinazioni (22 settembre 1995).
 - Venire al mondo (15 dicembre 1995)
 - Violenze, media e minori (25 maggio 2001)