

Parte quinta LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

CAPITOLO 16: INTRODUZIONE ALLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

INDICE DEL CAPITOLO

1. ALCUNI ELEMENTI DI STORIA
2. ETICA E SCIENZA
3. IL PERCORSO SPERIMENTALE
4. ETICA E SPERIMENTAZIONE
5. I COMITATI DI BIOETICA
- 5.1. Perché i Comitati di Bioetica?
- 5.2. La diffusione dei Comitati di Bioetica
- 5.3. Normativa italiana per i Comitati di Bioetica
- 5.4. Profili dei Comitati di Bioetica
6. IL COMITATO NAZIONALE BIOETICA
7. LA SPERIMENTAZIONE SUGLI ANIMALI
8. IL DONO DEL MINISTERO DELLA SALUTE ALLE INDUSTRIE FARMACEUTICHE

Introduzione

*La vita umana ha raggiunto livelli di benessere sempre maggiori usufruendo anche delle sperimentazioni cliniche sviluppatasi prevalentemente negli ultimi decenni del secolo scorso; questo ci dice che sperimentazione e ricerca sono 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 l'intersecarsi di due tradizioni: *razionalista*, che basandosi su conoscenze derivanti da modelli teorici, privilegiò il ragionamento "a priori" e *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 come già affermato, è da attribuirsi a

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".

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 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'uso 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.

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, proseguirono 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, utilizzò una miscela di trementina, olio di rosa e rosso

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.

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).

d'uovo, per prevenire l'infezione nelle ferite da battaglia, rilevando che il nuovo trattamento era 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.

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

Nell'Ottocento notiamo un notevole sviluppo nel settore sperimentale.

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.

Figura rilevante fu L. Pasteur (1822-1895), 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 annunciò all'Accademia delle Scienze di Parigi che delle trecentocinquanta persone sottoposte al trattamento preventivo, solo una era deceduta. Pasteur fu anche l'ideatore della "teoria dei germi", rivelando che le malattie sono scatenate da microrganismi che a loro volta sono trasmissibili.

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

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

Nel 1863 si intraprese l'uso del Placebo.

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

Ma accanto ad atti meritevoli di plausolo, 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 chiaramente 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 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 era 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 sperimentazione proseguì con vari progressi nei primi cinquant'anni del XX secolo.

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. poi con il catetere posizionato nel cuore, si recò in radiologia per eseguire delle radiografie 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 vaccino per la sifilide, iniettò il siero sifilitico, senza informazione e consenso, a cinque prostitute e a tre bambini. E G. A. Hansen (1841-1912) che identificò il batterio della lebbra, fu condannato negli stessi anni, dalla corte di Bergen, per aver iniettato a una

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.

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

donna, sprovvisto del suo consenso, materiale biologico di un malato di lebbra. Ma eravamo solo all'inizio degli orrori, emersi platealmente e drammaticamente, 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 sperimentazioni di farmaci, veleni e gas su alcuni gruppi razziali, su persone mentalmente ritardate e su prigionieri politici, trattandoli 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 condotte dai "Nazi Doctors, e prese coscienza che la ricerca medica può essere praticata anche contro l'uomo. Per questo, fu incorporato nella sentenza il "Codice di Norimberga" che evidenziò le linee etiche irrinunciabili per scienziati e ricercatori⁹. E, il consenso volontario e informato dei partecipanti agli studi clinici, divenne un pilastro a livello mondiale.

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. Ad esempio, nel 1963, al Jewish Chronic Disease Hospital di Brooklyn¹⁰, 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 totalmente 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 seicentoventitrè 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

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.

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

seicentoventitrè 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, fu commercializzato. Inoltre, i nomi dei partecipanti allo studio furono resi noti, affinché nessun medico offrisse loro un adeguato trattamento.

Pure nel 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.

2. Etica e scienza

Per arginare “le brutture”, 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. Questa Dichiarazione fu “la pietra angolare”, a livello etico, della ricerca sperimentale.

Ma, pure 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 quindi impellente definire che il progresso della conoscenza è sinonimo di civiltà unicamente se attuato con procedure eticamente irreprensibili, affinché la scienza, che potrebbe soggiacere a interessi lobbistici e alla “ragion di stato”, non si tramutasse in arma letale contro l’uomo. La complessità del problema è evidenziata dalla stesura, dalla seconda metà del Novecento ad oggi, di oltre trecento codici etici e linee-guida bioetiche, molti riguardanti le sperimentazione cliniche sull’uomo¹².

L’esigenza di armonizzare i requisiti per la conduzione dei *trials* nei centri di ricerca europei uniformandoli a quelli internazionali, come pure la preoccupazione di assicurare un 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 practice for trials on medical products in the European Community” (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 sono “strumenti giuridici internazionali” che salvaguardano la dignità e i diritti dell’uomo, sottolineando che il “vantaggio della persona” deve sempre prevalere su quello della scienza e della società.

La “Dichiarazione di Helsinki”, abbiamo affermato, subì varie revisioni. Ad esempio, 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

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

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.

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 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 e operativa dell’Ente sanitario di riferimento.

La finalità di una sperimentazione è “perfezionare l’esistente”, cioè acquisire informazioni attendibili e inedite dall’ipotesi formulata, rammentando la diversità tra reale novità terapeutica e semplice innovazione. Il pregio 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 si subisce la riduzione delle risorse economiche statali per la ricerca, ma contemporaneamente, a volte, si approvano sperimentazioni futili e inefficienti.

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 prodotti di ampio consumo; di conseguenza, sempre più soggetti non solo ne traggono benefici ma sono esposti anche al rischio di effetti

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.

collaterali. Per questo, la metodologia per commercializzare un nuovo medicinale, oltre che esigere un ampio tempo segue continue e ferree verifiche regolate da normative internazionali e nazionali.

La “nascita” di un farmaco esordisce con l’individuazione di un’ipotesi di “bersaglio farmacologico”, ossia di un elemento (meccanismo biologico) sul quale intervenire per migliorare il decorso di una 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 per ottenere un effetto terapeutico. 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 alcune volte è difficoltoso elaborare rigorose divisioni poiché le differenze dei prodotti o delle metodologie di studio possono sovrapporne 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’avvio 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.

Al termine di questi passi, verificati gli esiti soddisfacenti sul piano dell’efficacia e escluse controindicazioni, si avvia la sperimentazione sull’uomo che seguirà “quattro fasi”.

FASE I°: NON TERAPEUTICA MA CONOSCITIVA

I Clinical trials¹⁸ di Fase I non si prefiggono finalità terapeutiche ma unicamente conoscitive per rispondere 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 della durata di circa due anni si determina l’efficacia terapeutica

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 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.

del farmaco in sperimentazione oltre che la sicurezza sull'uomo a breve termine.

Solitamente sono selezionati da cento a trecento persone malate 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, proseguire 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 sulle ipotetiche conseguenze positive e negative del potenziale farmaco e firmare un consenso informato.

FASE III°: STUDIO TERAPEUTICO RIVOLTO A MOLTI PAZIENTI

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

La durata è variabile 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 Fase III sono: valutare il pregio terapeutico, l'efficacia e la tollerabilità del farmaco nel breve e nel lungo periodo; determinare il dosaggio più opportuno valutando il rapporto dose-risposta; confrontare il farmaco sperimentale con altri simili già in commercio per accertare: la superiore efficacia terapeutica, l'idoneità a produrre modificazioni significative in relazione ad una determinata patologia, minori effetti collaterali e la più semplice somministrazione.

La quasi totalità degli studi di Fase III sono "randomizzati". 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 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 condotte quando il farmaco è già in commercio e utilizzato 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 l'idoneo equilibrio tra il progresso della scienza e la protezione 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 neutro¹⁹: “La sperimentazione si giustifica ‘in primis’ con l’interesse del singolo, non con quello della collettività”²⁰.

E’ fondamentale, quindi, verificare e controllare ogni aspetto della sperimentazione intersecandola con i principi etici. Questo compito è svolto dal Comitato Etico.

Elementi primari 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 e 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” espliciti e rilevanti.

-L’idoneità dell’ “ambito statistico”, poiché per garantire risultati veritieri è basilare un’adeguata dimensioni di arruolati, oltre che verifiche le metodologie previste per l’analisi dei dati.

-Gli “aspetti comunicativi”: informazione al paziente, consenso informato, salvaguardia della privacy.

-Gli “elementi amministrativi”: copertura assicurativa, piano economico completo, informazioni sulla durata dello studio.

I Principi etici di riferimento²¹

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 a aderire a una sperimentazione clinica se non per libera scelta, consapevole dei rischi che si assume, senza coartazioni psicologiche.

PRINCIPIO DI BENEFICENZA (O BENEFICIALITÀ).

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 ragionevoli 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 e eventi avversi gravi.

¹⁹ 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.

²⁰ *Ai partecipanti a due congressi di medicina e chirurgia*, op. cit., pg. 1008.

²¹ I principi etici sono stati esaminati nel capitolo II di questo manuale. Qui faremo riferimento nella concretizzazione unicamente all’aspetto sperimentale.

PRINCIPIO DI NON MALEFICENZA.

La “maleficenza” si manifesta 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 avviene, 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 praticando 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. Nel settore sperimentale ciò avviene, ad esempio, quando sono assenti nell'organismo di controllo e di verifica 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 cosiddetto “rischio calcolato”. Vanno evitate invece le ricerche che potrebbero compromettere alcune funzioni vitali dell'organismo o provocare menomazioni sostanziali.

PRINCIPIO DI PRUDENZA.

Il principio di prudenza esige che ogni qualvolta si ravvisi il rischio che da uno studio potrebbero conseguire danni permanenti agli arruolati per la carenza di dati scientifico o per le tecniche di randomizzazione, la sperimentazione non può essere approvata.

PRINCIPI DI SOLIDARIETÀ E DI GIUSTIZIA.

Il principio di solidarietà con quello di giustizia stanno alla base di alcune normative internazionali quando asseriscono che una ricerca è legittimata eticamente unicamente se la popolazione oggetto di studio potrà usufruire degli eventuali benefici della sperimentazione. È un esplicito richiamo ai Paesi più ricchi ad astenersi dallo sfruttamento delle Nazioni più povere, testando su queste, magari senza idonee garanzie di sicurezza, farmaci che saranno disponibili unicamente a chi possiede il denaro per acquistarli. Inoltre, 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”²².

5.1 Comitati di Bioetica

I Comitati di Bioetica sono organismi di riflessione pluridisciplinare,

²² CONSIGLIO INTERNAZIONALE DELLE ORGANIZZAZIONI DELLE SCIENZE MEDICHE, *Direttiva 15*.

interdisciplinare e pluralisti; 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.

5.1. PERCHÉ I COMITATI DI BIOETICA?

I Comitati di bioetica esordirono negli anni sessanta del XX secolo negli Stati Uniti²³, 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 e 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), 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 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 coma 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 similari, con il compito di valutare gli aspetti etici delle "cure straordinarie" a pazienti in condizioni critiche²⁴.

²³ 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.

²⁴ 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

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” ma la neonata morì lo stesso giorno dell'udienza.

Un caso, meno conosciuto ma altrettanto emblematico fu quello di William Bartling²⁵ affetto da cinque patologie potenzialmente fatali: enfisema polmonare ostruttivo cronico, malattia vascolare arteriosclerotica diffusa, arteriosclerosi ostruttiva delle arterie coronariche, aneurisma addominale e ademocarcinoma inoperabile del polmone sinistro.

Nel corso di una biopsia Bartling ebbe un collasso; fu trasferito nel reparto di rianimazione poichè si rese indispensabile l'uso 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 negò il distacco del dispositivo medico. E così, Bartling, trascorse il resto della vita presso la terapia intensiva, collegato al respiratore e con le mani legate²⁶.

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

Pure 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 parte di una “Commissione indipendente”, ma le indicazioni fornite furono applicate unicamente alle sperimentazioni condotte nei centri pubblici.

Nel 1962 la decisione della “Federal Food, Drug and Cosmetic Act” che autorizzava lo studio di nuovi farmaci senza la revisione etica del protocollo. Nel 1966, il “National Institute of Health” (NIH), Agenzia del Dipartimento della

dell'Ente essendoci pochi posti a disposizione (cfr., *They decide who lives, who dies*, Life 9 -1962- 102).

²⁵ 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.

²⁶ Cfr.: G. J. ANNAS, *Prisoner in the ICU: The Tragedy of William Bartling*, in *The Hastings Center Report* 14 (1984) 28-89.

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 americana²⁷.

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, salvaguardandoli da danni e abusi negli stati di vulnerabili o di autonomia limitata. Di conseguenza, chi partecipava ad una sperimentazione clinica, doveva fornire il proprio consenso dopo aver ricevuto dal medico ampia e adeguata informazione.

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

-Il “principio di giustizia” inteso 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

²⁷ Il testo in S. SPINSANTI, *Bioetica in sanità*, Nis, Firenze 1993, pp. 243-254.

guida per la ricerca e la formazione degli operatori sanitari riguardo i problemi etici della medicina e della ricerca²⁸.

Nel 1984, "l'Accademia Americana di Pediatria", si pronunciò a favore dell'istituzione dei Comitati di bioetica²⁹. Di particolare rilievo fu anche la presa di posizione espressa dall' "Associazione degli ospedali americani"³⁰.

5.2. LA DIFFUSIONE DEI COMITATI DI BIOETICA

A partire dagli anni Ottanta del XX secolo, come abbiamo affermato, 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 dei dilemmi bioetici.

-A "livello dei singoli ospedali" gli "Hospital Ethics Committess".

-A "livello degli Istituti di Ricerca" gli "Institutional Review Boards" per valutare ed esprimere il parere etico sui protocolli di sperimentazione clinica³¹.

I Comitati di bioetica si diffusero, contemporaneamente, anche in vari Paesi³².

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'

²⁸ Cfr.: PRESIDENT'S COMMISSION, *Deciding to forego life sustaining treatment*, US Government Printing Office, Washington DC 439 (1983) 457.

²⁹ "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).

³⁰ "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).

³¹ Cfr.: A. M. CAPRON, *Ethics Committees in the Unides States*, in *Notizie di Politeia* 67 (2002) 87-94.

³² 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.

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.

5.3. LA NORMATIVA ITALIANA PER I COMITATI DI BIOETICA

Nella legislazione italiana sono sette 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; Decreto del Ministero della Salute 8 febbraio 2013 “Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici”; Legge 11 gennaio 2018, n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”; Decreto del 19 aprile 2018 che istituisce il “Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici”, previsto dalla legge 3/2018, oltre l'articolo 12, del Decreto Legge n. 158 del 13 settembre 2012 che presenteremo al termine di questo capitolo.

Anche il Comitato Nazionale per la Bioetica si è pronunciato con quattro Pareri: I Comitati etici (1992); I Comitati etici in Italia: problematiche recenti (1997); I Comitati etici in Italia: orientamenti per la discussione (2001); I Comitati per l'etica clinica (2017).

5.3.1. 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”³³, 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 del Decreto, il Comitato etico, assumerà la caratteristica di un organismo amministrativo delegato, prevalentemente, all'esame delle sperimentazioni cliniche, i cui pareri assumeranno “valore vincolante”. Però, il Decreto, non offrì indicazioni concrete sull'organizzazione e il funzionamento dei singoli Comitati.

5.3.2. 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

³³ GU n. 101 del 15 giugno 1992.

delle sperimentazioni cliniche dei medicinali³⁴ 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 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 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.

5.3.3. 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"³⁵.

Interessò 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 non³⁶, secondo i criteri di interdisciplinarietà;

³⁴ GU n. 191 del 18 agosto 1997.

³⁵ GU n. 122 del 28 maggio 1998.

³⁶ 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).

- 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 propose 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 dall'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"³⁷.

5.3.4.DECRETO MINISTERIALE DEL 12 MAGGIO 2006.

Fu sostituito dal Decreto dell' 8 febbraio 2013.

5.3.5.DECRETO 8 FEBBRAIO 2013: CRITERI PER LA COMPOSIZIONE E IL FUNZIONAMENTO DEI COMITATI ETICI

Lo esamineremo approfonditamente in seguito.

5.3.6.LEGGE 11 GENNAIO 2018, N. 3 "DELEGA AL GOVERNO IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI NONCHÉ DISPOSIZIONI PER IL RIORDINO DELLE PROFESSIONI SANITARIE E PER LA DIRIGENZA SANITARIA DEL MINISTERO DELLA SALUTE".

Punti principali della legge.

Individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con particolare attenzione, nella fase IV, al coinvolgimento delle associazioni dei rappresentanti dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca, soprattutto per le malattie rare.

Individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I.

Semplificazione degli adempimenti formali riguardanti la presentazione della domanda per il parere del comitato etico, la conduzione e la valutazione degli studi clinici.

Definizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione di una sperimentazione clinica.

Semplificazione delle procedure per l'utilizzo a scopi di ricerca clinica di materiale biologico o clinico residuo da precedenti attività diagnostiche o terapeutiche.

Applicazione dei sistemi informativi di supporto alle sperimentazioni cliniche.

Individuazione di specifici percorsi formativi in materia di metodologia della ricerca clinica, conduzione e gestione degli studi clinici e sperimentazione dei

³⁷ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati Etici in Italia: problematiche recenti*, Roma 1997, n. 2.

farmaci.

Riformulazione dell'apparato sanzionatorio.

Revisione della normativa relativa agli studi clinici senza scopo di lucro e degli studi osservazionali.

Il testo afferma inoltre che entro la metà di aprile, con decreto del Ministero della Salute (previa intesa con la Conferenza Stato-Regioni), verranno individuati i "comitati etici territoriali", massimo quaranta modificando l'assetto che prevedeva, a seguito dell'articolo 12, del Decreto Legge n. 158/2012, circa novanta comitati. Verranno inoltre individuati alcuni comitati etici (massimo tre) a valenza nazionale. Uno di questi sarà riservato alla sperimentazione in campo pediatrico.

5.3.7. DECRETO DEL 19 APRILE 2018 CHE ISTITUISCE IL "CENTRO DI COORDINAMENTO NAZIONALE DEI COMITATI ETICI TERRITORIALI PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE SUI MEDICINALI PER USO UMANO E SUI DISPOSITIVI MEDICI", PREVISTO DALLA LEGGE 3/2018"

Questo "Comitato Etico Nazionale", composto da quindici persone, avrà il compito di svolgere funzioni di coordinamento, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai Comitati etici territoriali, come pure monitorare le attività svolte da questi ultimi. Come affermato da Eugenia Roccella (Idea) in Commissione Affari sociali alla Camera il 30 giugno 2017, noi riteniamo che questo un nuovo organismo di livello nazionale sia un "inutile appesantimento burocratico".

5.3.8 Comitato Nazionale per la Bioetica, "PARERE DEL 27 FEBBRAIO 1992: I COMITATI ETICI"³⁸

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 mediante 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 della dignità e dei diritti del paziente.

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, sulla consistenza del parere espresso che si suggerisce obbligatorio

³⁸ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati etici*, Roma 1992.

ma non vincolante.

5.3.9. Comitato Nazionale per la Bioetica, “PARERE DEL 18 APRILE 1997: I COMITATI ETICI IN ITALIA: PROBLEMATICHE RECENTI”³⁹

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’ ancora sottolineato che i pareri dei Comitati etici non dovrebbero mai risultare vincolanti, anche quando siano previsti obbligatori dalla legge.

5.3.10. Comitato Nazionale per la Bioetica, “PARERE DEL 13 LUGLIO 2001: I COMITATI ETICI: ORIENTAMENTI PER LA DISCUSSIONE”⁴⁰

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

Si analizzò nuovamente 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.

5.3.11. Comitato Nazionale per la Bioetica, “PARERE DEL 31 MARZO 2017: I COMITATI PER L’ETICA CLINICA”⁴¹

Per il Comitato Nazionale di Bioetica, i Comitati etici locali, pur profondamente radicati e diffusi nelle strutture sanitarie, non riescono ad uscire da una perenne condizione di precarietà culturale e giuridica, poiché anche il Decreto Legge 158/2012 lascia indefiniti i compiti che esulano dalla valutazione dei protocolli di sperimentazione.

Anche l’assestamento richiesto dall’attuazione del Regolamento (UE) 536/2014 che concentra le procedure in un ristretto numero di organismi con spiccate funzioni tecniche, ridimensiona il ruolo dei Comitati etici in nome della centralizzazione e spersonalizzazione delle funzioni.

Il Comitato Nazionale, infine si augura, che i “Comitati per l’etica nella clinica” trovino un’adeguata attenzione in questo processo di revisione. Mentre mostra ampie perplessità sull’ipotizzata figura di un “consulente etico unico”, essendo irrinunciabile il carattere multidisciplinare e pluralistico della consulenza etica.

³⁹ *I Comitati etici: problematiche recenti*, op.cit.

⁴⁰ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati etici: orientamenti per la discussione*, Roma 2001.

⁴¹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *I Comitati per l’etica clinica*, Roma 2017.

5.4. PROFILI DEI COMITATI DI BIOETICA

Come abbiamo notato precedentemente, i Comitati etici potrebbero differenziarsi in “Comitati di etica della pratica clinica” e “Comitati di etica della ricerca e della sperimentazione. Illustriamo le due tipologie.

5.4.1. COMITATI DI ETICA DELLA PRATICA CLINICA⁴²

Mentre i Comitati etici della ricerca e della sperimentazione possiedono definiti riferimenti legislativi e linee guida, 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.

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 pubblica⁴³.

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

Questi Organismi di consulenza potrebbero raggiungere due finalità.

- Supportare le autorità amministrative e mediche nella gestione delle complessità di un Ente sanitario muovendosi dalle situazioni complesse e incerte che si verificano nella quotidianità.
- 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 una risposta. Ad esempio: “è ragionevole eticamente sottoporre il paziente a un’azione diagnostica o terapeutica in situazioni compromesse?”, “devo prescrivere o rifiutare alcuni farmaci?”...

Di fronte a questi, e ad altri gravosi interrogativi, il medico avverte, a volte, un profondo bisogno di “conforto”, inteso, come ricorda la derivazione latina del termine (consolationem): “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,

⁴² 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”.

⁴³ *Deciding to frego life sustaining treatment*, op. cit., n. 269, pg. 257.

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 alcuni anni fa ha optando per la totale distinzione tra "Comitati etici della ricerca e della sperimentazione" e "Comitati etici della pratica clinica" è il Veneto.

Una delibera della Giunta Regionale del 2004⁴⁴, 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".

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 a integrazione delle qualità dei servizi socio-sanitari erogati.

I componenti dei Comitati sono nominati dai Direttori Generali sulla base di riconosciute competenze e esperienze professionali 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.

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 conseguenze etiche problematiche;
- la formazione bioetica per operatori sanitari e cittadini⁴⁵.

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", e trasmesso 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

⁴⁴ REGIONE VENETO, *Delibera 4049*, 22 dicembre 2004.

⁴⁵ Le caratteristiche riportate sono una sintesi di quelle presenti nei "Comitati Etici Veneti per la pratica clinica".

mandati che fanno capo ai Comitati etici”⁴⁶, tra cui la consulenza etica all'attività clinica e la diffusione della cultura bioetica, constatarono con rammarico che gli interventi legislativi approvati in seguito 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”⁴⁷. “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”⁴⁸.

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.

- 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 bioetico”⁴⁹.

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

⁴⁶ <http://www.politeia-centrostudi.org/doc/CartaSMacuto/>

⁴⁷ Carta di San Macuto.

⁴⁸ Carta di San Macuto.

⁴⁹ Carta di San Macuto.

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”⁵⁰.

Sono trascorsi molti 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 indispensabili, i comitati etici della pratica clinica sono quasi assenti. Diversa è la situazione in alcuni Paesi europei: in Spagna troviamo i “Comités Asistencial de Etica”, in Inghilterra i “Clinical Ethics Committees”, in Francia lo “Spazio Etico”.

Ciò che abbiamo affermato riguardo ai “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”⁵¹. Da qui la 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”⁵².

5.4.2. COMITATI ETICI DELLA RICERCA CLINICA E DELLE SPERIMENTAZIONI

Noi, esamineremo questa tipologia di Comitati, riferendoci al Decreto del Ministero della Salute del 8 febbraio 2013: “Criteri per la composizione dei Comitati Etici”⁵³ in parte simile al Decreto Ministerale del 12 maggio 2006: “*Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali*”.

Articolo 1. Funzioni.

-Garanzia (cfr. art. 1, comma 1)

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.

-Consulenza (cfr. art. 1, comma 2)

⁵⁰ Carta di San Macuto.

⁵¹ *I Comitati di etica in ospedale: un luogo di sviluppo dell'autonomia*, op. cit., pg. 40.

⁵² *I Comitati di etica in ospedale: un luogo di sviluppo dell'autonomia*, op. cit., pg. 43 .

⁵³ G.U. n. 96 del 24 febbraio 2013.

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.

-Formazione (cfr. art. 1, comma 2)

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"⁵⁴.

Articolo 2. Numero dei Comitati e loro composizione.

Articolo 3. Indipendenza.

Articolo 4. Organizzazione.

Articolo 5. Funzionamento.

Articolo 6. Aspetti economici.

6. 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 per gli Organi legislativi ed amministrativi che richiedono 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.

⁵⁴ *Bioetica e formazione nel sistema sanitario*, op.cit., pg. 3.

-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 quasi trent'anni di lavoro, ha prodotto 131 Pareri, oltre mozioni e risposte a varie interpellanze.

7. La sperimentazione sugli animali

Nelle sperimentazioni 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.

La sperimentazione sugli animali è soggetta a leggi che tutelano i diritti degli stessi nei confronti di inutili sofferenze o danni duraturi, limitandone l'uso all'essenziale come affermato anche da Papa Francesco: "benchè l'essere umano possa intervenire nel mondo vegetale e animale e servirsene quanto è necessario alla sua vita, il Catechismo (della Chiesa Cattolica) insegna che le sperimentazioni sugli animali sono legittime solo se si mantengono in limiti ragionevoli e contribuiscono a curare o salvare vite umane"⁵⁵. Ricorda, inoltre, che il potere umano ha dei limiti e che "è contrario alla dignità umana far soffrire inutilmente gli animali e disporre indiscriminatamente della loro vita"⁵⁶. Quindi qualsiasi uso e sperimentazione "esige un religioso rispetto dell'integrità della creazione"⁵⁷.

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 solo 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 essendoci attualmente metodologie alternative.

Tutto ciò è ben specificato e regolamentato dal Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26 che ha attuato la Direttiva n. 2010/63/UE. In base a questa norma, tutti i progetti di ricerca che contemplano l'impiego di animali vertebrati e di taluni invertebrati devono essere autorizzati dal Ministero della salute e portati avanti all'interno di stabilimenti autorizzati. Ma già in precedenza, per onorare le diverse sensibilità, il legislatore con la Legge 413/93, aveva 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 e animale è reale, ma alcuni animali

⁵⁵ *Laudato si*, op. cit., n. 130.

⁵⁶ *Laudato si*, op. cit., n. 130.

⁵⁷ *Laudato si*, op. cit., n. 130.

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 esasperazioni e scontri tra l'opinione pubblica e la comunità scientifica. 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"⁵⁸. Lo stesso Comitato aveva già precisato, inoltre, che la "ricerca biomedica sugli animali non è sinonimo di vivisezione"⁵⁹ che però non avviene nei laboratori, dove gli animali sono soggetti ad analisi ed esperimenti sempre in sicurezza.

Da ultimo 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 perchè non si replichino 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.

8.II "dono" del Ministero della Salute alle industrie farmaceutiche

L'Italia è un Paese che dispone di un enorme numero di leggi; di conseguenza è impossibile al cittadino conoscerne anche solo una minima parte. Eppure, alcune norme, anche se all'apparenza appare 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*"⁶⁰.

Il Decreto Legge 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

⁵⁸ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Sperimentazione sugli animali e salute dei viventi*, Roma 1997, n. 9.

⁵⁹ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA *La sperimentazione dei farmaci*, Roma 1992, n. 3.

⁶⁰ G.U. n. 214 del 13.9.2012.

ogni milione di abitanti” (cfr.: art 12, comma 6).

Ai “non addetti ai lavori”, cioè al “signor qualunque”, questo comma a una lettura veloce, sembra non interessargli, mentre noi vogliamo dimostrare 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 con un potere di scelta minimo quando la persona alla quale ha ancorato tutte le speranze gli rivolge una richiesta, risponde prontamente “sì”⁶¹.

In Italia, fino al 30 giugno 2013, erano presenti 269 Comitati Etici Ospedalieri. Dal 1 luglio 2013 sono stati ridotti a 90 e dal gennaio 2018 ancora diminuiti.

Fu un errore gravissimo e pericolosissimo concentrare in poche persone una onerosa quantità di lavoro. Ciò ha menomato “la sicurezza” dei pazienti arruolati, infatti l’enorme carico di attività ha ridotto la “qualità” delle revisioni e dei controlli delle sperimentazioni cliniche, 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 presentate come 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?”.

Risulta poi un’inadeguata conoscenza da parte del Comitato etico che raggruppa più ospedali della “sede” dove si svolgerà la sperimentazione (idoneità 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, scientifici e di vigilanza e ridotti a formali organismi di routine.

⁶¹ Cfr.: *Informed-but uneducated- consent*, N. Engl. J. Med 287 -1972, pg. 465.

Gravi negligenze nella verifica delle sperimentazioni nella conduzione delle ricerche che hanno sovrastimato l'efficacia di un farmaco e sottostimato gli effetti avversi dei trattamenti hanno prodotto nel passato 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 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 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! Il Regolamento UE 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abrogava la direttiva 2001/20/CE entrato in vigore il 16 giugno 2014, si prefigge, tra l'altro, di introdurre la prassi che il parere di un Comitato Etico per una sperimentazione multicentrica, sia sufficiente e valevole per tutti i centri sperimentali di una determinata nazione UE. Hanno festeggiato dunque le industrie farmaceutiche che reputavano i Comitati etici i principali responsabili dei ritardi nell'avvio delle sperimentazioni, e questo, a detta di alcuni, allontanava l'Italia dagli investimenti nel settore.

Non possiamo, infine, non menzionare un articolo di condanna "della bioetica" e ostile ai comitati etici, pubblicato da Gilberto Corbellini che tra l'altro è docente di bioetica presso l'Università della Sapienza di Roma e Michele De Luca Direttore del Centro di Medicina Rigenerativa dell'Università di Reggio Emilia sul quotidiano "Il Sole 24 ore"⁶². 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 il linea con le premesse: un unico Comitato Etico Nazionale, e noi aggiungiamo: magari senza la presenza dell'esperto di bioetica, che potrebbe rallentare anche quell'unico Comitato.

Quanta ipocrisia! Nuovamente la sacralità e la dignità della vita umana piuttosto che essere strenuamente difesa e anteposta a tutto, compreso l'interesse economico, è calpestata dal potere del mercato, complice una scienza la cui rapidità rischia di collidere con le indispensabili argomentazioni di carattere etico. Papa Francesco 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

⁶² G. CORBELLINI – M. DE LUCA, *Per un comitato etico al passo con i tempi*, Il Sole 24 ore, 24 maggio 2015.,

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 lesioni a seguito di un farmaco magari studiato con superficialità e pressapochismo si rimane indifferenti. Così, purtroppo, ragiona la nostra società!

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 evidente disponibilità per "l'altro sofferente", che potrebbe, in futuro, essere vantaggiato da un nuovo farmaco. E' l'aiuto al prossimo sconosciuto, poichè sappiamo unicamente che il probabile beneficiario sarà una persona malata.

E' 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"⁶³.

E' la risposta all'appello di solidarietà di tutti i malati, conosciuti o sconosciuti, per i quali la scienza e la medicina ricercano e verificano innovativi approcci diagnostici e terapeutici.

La prossimità, anche nel settore sperimentale, è senz'altro la motivazione più trasparente e maggiormente ricca di valori e di virtù, testimoniando l'eccellenza del dono. E la gratuità oltrepassa una quotidianità che fonda anche le relazioni più intime su rapporti di reciprocità, almeno a parità di benefici, o sulla tentazione di sopraffare l'altro per aprirsi alla "solidarietà universale", anche nei riguardi delle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo.

Accanto alla gratuità e alla solidarietà va posta la sollecitudine delle industrie farmaceutiche e degli sperimentatori a recuperare l'etica della ricerca con comportamenti schietti e trasparenti. Occorre, come ricordava G. Maccarano, scienziato e medico, "sperimentare per l'uomo e con l'uomo e non unicamente sull'uomo".

⁶³D. TETTAMANZI, *Bioetica. Nuove frontiere per l'uomo*, Piemme, Casale Monferrato 2000, pg. 342.