

Presidenza del Consiglio dei Ministri



DICHIARAZIONE DEL CNB SUL DOCUMENTO

“Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council on Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use, and Repealing Directive 2001/20/EC” (17 luglio 2012)

Approvato il 26 ottobre 2012

Pubblicato il 31 ottobre 2012

Non si intende – in questa breve dichiarazione - esaminare tutte le tematiche trattate nella Proposta di Regolamento, ma ci si limita a rilevare alcuni elementi di condivisione e altri di preoccupazione e problematicità sul piano etico.

1) Il CNB ritiene di per sé condivisibile l'iniziativa di sostituire la Direttiva 2001/20/CE con un Regolamento al fine sia di chiarire la conduzione delle sperimentazioni farmacologiche cliniche multicentriche internazionali sull'uomo, sia di snellire le procedure di valutazione/autorizzazione.

2) Tuttavia nel preambolo del documento sarebbe apparso opportuno – proprio perché il regolamento abroga una Direttiva UE già da tempo entrata in vigore ed operante in vari Stati – un richiamo esplicito alla *Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina* (1997) e al *Protocollo addizionale relativo alla ricerca biomedica* (2005) del Consiglio d'Europa (aperto ad un numero maggiore di Stati di quanto non sia previsto dall'Unione Europea). La definizione di contenuti regolamentari unificati tra le due Istituzioni europee è un obiettivo fondamentale da perseguire.

Non paiono sufficienti i riferimenti alla dignità dell'uomo e ai diritti fondamentali nel corso del preambolo (ai punti 22, 52 e 65). Un richiamo esplicito alla protezione della dignità dell'uomo dovrebbe essere enunciato sin dall'inizio della Proposta di Regolamento quale principio etico imprescindibile.

3) In merito alla designazione dello “Stato rapporteur/reporting” da parte dello sponsor (art. 5, 1), si ritiene opportuno che siano fissati alcuni criteri oggettivi, finalizzati anche ad assicurare una “rotazione” fra gli Stati da designare, a prevenire situazioni di “conflitti di interesse”, ad evitare il rischio che sia privilegiata la scelta dello Stato che solleva meno “criticità etiche” che potrebbero rallentare la ricerca o non approvarla.

4) È apprezzabile la gradazione dei rischi prevedibili e delle relative norme per assicurarne la prevenzione e protezione a seconda della complessità delle procedure di sperimentazione (art. 2), sebbene sia auspicabile (anche per ragioni di coerenza con le finalità della Proposta di Regolamento) una più attenta e accurata - per quanto possibile - determinazione. In modo particolare si potrebbero distinguere tre grandi categorie di rischi: alto rischio (es. studio di un nuovo farmaco per la autorizzazione alla commercializzazione); basso rischio (es. la ricerca sull'allargamento delle indicazioni di un farmaco); rischio trascurabile (es. la ricerca sulla ottimizzazione dell'uso di farmaci già in commercio).

5) Si apprezza in linea di principio la esigenza di semplificazione e centralizzazione delle procedure amministrative, la ricerca di modalità per ridurre la burocratizzazione eccessiva, al fine da un lato di garantire l'interesse del paziente, evitando inutili ritardi e dall'altro di assicurare la competitività europea sul piano internazionale.

Si rileva, tuttavia, che le procedure indicate con tempi estremamente ridotti (artt. 5ss) si possono tradurre in una compromissione della tutela del paziente. La fissazione di limiti temporali per la redazione e trasmissione del Rapporto da parte dello Stato è eccessivamente stretta, anche se “il gruppo di

persone esperte” si fosse già espresso, e impedisce una attenta valutazione scientifica ed etica.

Il Regolamento in caso di assenza di notifica allo sponsor da parte dello Stato rapporteur/reporting nei tempi stabiliti fa propria la nozione di autorizzazione tacita, già presente nella Direttiva 2201/20/CE (preambolo 8). In considerazione anche della tempistica che caratterizza la procedura, il CNB non condivide questo criterio di autorizzazione e richiede con forza la definizione di procedure diverse da quella indicata.

6) Si apprezza nel Documento l'esplicito richiamo alla terzietà rispetto allo sponsor e all'istituzione nella valutazione del protocollo.

Si rileva tuttavia che nel Regolamento manca il riferimento esplicito ai comitati etici come organismo di valutazione. Sebbene il documento rimandi correttamente ai singoli Stati la organizzazione interna e la determinazione di enti che siano implicati nella valutazione di sperimentazioni in base al principio di sussidiarietà, l'assenza di una menzione di comitati etici o di organismi istituiti in base ai medesimi principi introduce una non condivisibile eccezione nelle regolazioni nazionali ed internazionali che da anni ne prevedono l'istituzione e prescinde da una prassi ormai consolidata, nata con lo scopo di meglio tutelare i diritti del paziente rispetto alle esigenze di avanzamento della ricerca. Si parla genericamente (art. 9) di un gruppo di persone, di un numero ragionevole, che collettivamente abbiano la necessaria qualificazione ed esperienza. Il regolamento si limita a specificare che la valutazione di almeno una persona la cui area primaria di interesse non sia scientifica 'sarà tenuta in considerazione', senza alcun riferimento a competenze etiche.

Il CNB ritiene indispensabile la presenza di un sistema di comitati etici per la valutazione scientifica, clinica ed etica sia dei protocolli che del consenso informato.

7) In merito al reclutamento dei partecipanti manca un riferimento alla differenza sessuale nello svolgimento degli studi e non si considera la partecipazione delle donne alla sperimentazione. Manca anche il riferimento a soggetti vulnerabili quali in particolare anziani e detenuti. È auspicabile che siano reclutati nella ricerca anche pazienti di Paesi in via di sviluppo, con adeguate garanzie etiche data la loro vulnerabilità.

8) Si prevede che l'eventuale dissenso dello Stato rapporteur/reporting alla sperimentazione debba essere dettagliatamente giustificato sulla base di "argomenti scientifici e socio-economici", senza alcuna esplicita menzione di argomenti etici (art. 8, 2 (b); art. 14, 4 (b); art. 23, 2). Ma la stessa analisi dello studio e del disegno della sperimentazione non riguarda solo aspetti scientifici e socio-economici bensì deve contestualmente contenere elementi di considerazione etica per la protezione dei partecipanti da rischi non necessari e danni.

Un preciso richiamo ad una valutazione etica è presente soltanto quando si parla di popolazioni vulnerabili, minori e incapaci adulti (art. 10, 1 e 2). Ciò evidenzia, come in altre parti del Regolamento, una minore considerazione della dimensione etica nella valutazione generale delle sperimentazioni cliniche.

9) È fondamentale e improcrastinabile assicurare il diritto al consenso debitamente informato ed esplicito del partecipante allo studio. È apprezzabile la regolamentazione chiara del consenso informato nel Documento (artt. 28-29). Andrebbe, tuttavia, posta particolare attenzione alla comprensione delle caratteristiche della sperimentazione proposta, quale l'uso del placebo, il disegno di non inferiorità, l'impiego del farmaco di riferimento, l'uso di parametri surrogati o terapeutici. Sarebbe necessaria una formulazione integrata con quanto indicato anche nella *Convenzione di Oviedo* e nel *Protocollo aggiuntivo* (particolarmente con riferimento a norme specifiche sulle informazioni date al partecipante prima del consenso e sull'assenza di conseguenze negative per chi rinuncia alla sperimentazione).

10) Si esplicita nel Documento il requisito di assenza di incentivo finanziario solo con riferimento agli incapaci e ai minori (artt. 30-31), lasciando aperta l'interpretazione che ciò rimanga possibile negli altri casi. Il compenso diretto o indiretto per la partecipazione alla sperimentazione è un delicato problema bioetico e biogiuridico che esige una posizione più chiara da parte del Regolamento, tenuto anche conto di quanto già espresso in normative precedenti (*Convenzione* e *Protocollo*). Un compenso forfettario, inteso come rimborso spese, può essere previsto a prescindere dal rischio della sperimentazione. Deve essere indicato per i partecipanti sani un limite al numero di sperimentazioni a cui partecipare.

11) Si apprezza quanto è stato previsto nel Regolamento per l'assistenza nelle situazioni di urgenza (art. 32), ove non sia possibile ottenere il consenso direttamente dal soggetto interessato a causa delle circostanze cliniche (ad es. trauma cranico), né dal legale rappresentante, nei tempi tecnici necessari per l'impiego dei medicinali in studio (cosiddetta: "finestra terapeutica"). Debbono, tuttavia, essere indicati i giustificati motivi (dedotti con i metodi della sperimentazione preclinica o da osservazioni sporadiche) di una efficacia del nuovo medicamento rispetto al trattamento corrente.

12) Si apprezza la obbligatorietà della pubblicazione anche degli eventi avversi e dei risultati negativi (art. 37) e la trasparenza per migliorare e facilitare l'accesso ai dati e la comunicazione scientifica internazionale (anche per evitare inutili duplicazioni).

13) Si apprezza, infine, la possibilità offerta ad ogni Stato di poter disporre di una parziale autonomia nel disciplinare le modalità pratiche di acquisizione del consenso e nell'uso del medicamento in studio in rapporto anche alle peculiarità del soggetto che partecipa alla ricerca (vulnerabilità, disabilità, categorie protette ecc.).

Il testo è stato elaborato su iniziativa del Prof. Adriano Bompiani, componente del Comitato Direttivo di Bioetica del Consiglio d'Europa (DH-BIO), in un gruppo ristretto composto dai Proff. Lorenzo d'Avack, Silvio Garattini, Laura Palazzani.

Il CNB ha ritenuto importante e urgente un pronunciamento in sede nazionale ed internazionale sugli aspetti generali della Proposta di Regolamento del Parlamento europeo sulla sperimentazione clinica, mettendo in evidenza elementi di condivisione e di problematicità etica.

Il testo, discusso in sede plenaria, è stato votato e approvato all'unanimità dei presenti, i Proff. Salvatore Amato, Luisella Battaglia, Adriano Bompiani, Cinzia Caporale, Antonio Da Re, Bruno Dallapiccola, Lorenzo d'Avack, Riccardo Di Segni, Romano Forleo, Marianna Gensabella, Laura Guidoni, Assunta Morresi, Demetrio Neri, Andrea Nicolussi, Laura Palazzani, Vittorio Possenti, Lucetta Scaraffia, Monica Toraldo Di Francia, Giancarlo Umani Ronchi, Maria Grazia Zuffa.

Assenti alla seduta hanno espresso successivamente la loro adesione i Proff. Stefano Canestrari, Francesco D'Agostino, Silvio Garattini, Aldo Isidori, Alberto Piazza, Rodolfo Proietti.