

Incontro del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici con i Comitati Etici Territoriali e i Comitati Etici Nazionali

21 novembre 2023

Sintesi dei lavori

Il 21 e 22 novembre 2023, presso il Ministero della Salute a Roma, il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (CCNCE), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il Ministero della Salute hanno incontrato i Comitati Etici Territoriali (CET) e i Comitati Etici Nazionali (CEN).

All'incontro sono stati invitati i Presidenti dei Comitati Etici, una rappresentanza dei componenti e delle Segreterie di ciascun comitato, i referenti regionali, i componenti del Tavolo di lavoro per la sperimentazione clinica istituito dal Ministero della Salute.

Si offre qui una sintesi delle relazioni che i componenti del CCNCE hanno tenuto nel corso della prima giornata (21 novembre) e del successivo dibattito.

Dai CE ai CET: il quadro normativo

In una lettera inviata dal CCNCE a tutti i CET dopo la loro istituzione si evidenzia il valore della ricerca per la promozione della salute delle singole persone e, di conseguenza, anche per la collettività. Ciò prevale sul profitto, pur necessario.

Pare opportuno evidenziare in particolare alcuni aspetti del nuovo quadro normativo:

- L'attuale assetto dei CET è totalmente nuovo rispetto all'organizzazione precedente. I CET non sono "di" una particolare struttura, bensì hanno sede "presso" una struttura, dalla quale sono totalmente indipendenti. Svolgono una funzione nazionale, mediante valutazioni che valgono per tutti i centri di sperimentazione del territorio italiano che partecipano alla sperimentazione.
- La competitività viene spesso indicata come fattore cruciale in un sistema di regole comuni nell'Unione Europea. Il CCNCE continuerà a lavorare per promuovere l'efficienza e la qualità dell'operato dei CET.
- Sebbene sotto un regolamento comune, vi sono notevoli differenze tra le strutture di coordinamento dei comitati etici negli Stati membri in cui esse sono presenti: Belgio, Bulgaria, Danimarca, Francia, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Spagna, Svezia.
- Il sistema funziona solo se ciascuno degli attori svolge il suo ruolo al meglio e in collaborazione con gli altri. È indispensabile la sinergia:

- ✓ tra tutte le istituzioni coinvolte nell'organizzazione del sistema: CCNCE, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Ministero della Salute, Regioni, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Garante per la Protezione dei Dati Personali, etc.;
- ✓ tra tutti gli attori del processo di valutazione: CET, Autorità Competente, Centri di sperimentazione, etc.

Il CCNCE ha supportato e continuerà a supportare i CET in tutte le loro attività, e non limitatamente alle sperimentazioni cliniche su medicinali e alle indagini cliniche su dispositivi medici. Tale impegno è attestato dai documenti pubblicati e dalle risposte che il CCNCE quotidianamente fornisce alle richieste che pervengono sui più vari argomenti.

L'inizio dell'operatività dei CET consente al CCNCE di avviare nuove attività, tra cui iniziative di formazione.

Il monitoraggio sarà effettuato su parametri quantitativi, ma si intende attuare anche un monitoraggio qualitativo: lo scopo non è instaurare una vigilanza, bensì promuovere il miglior livello nell'attività di tutti i CET.

I CET come rete collaborativa di ricerca

La caratteristica che deve essere considerata più importante nel nuovo ordinamento dei CET è la loro missione di essere rete di competenze e responsabilità che ha come obiettivo la promozione molto attiva della cultura e delle attività concrete di ricerca: una coscienza condivisa del bisogno e della praticabilità di una interazione trasparente e collaborativa tra CET e ricercatori è di fatto l'unica garanzia anche di un controllo di qualità e di efficienza. Questa logica si applica trasversalmente a tutte le aree e le metodologie di interesse dei CET: dalla sperimentazione clinica controllata alle diverse tipologie di studi osservazionali, dalla ricerca farmacologica a quella su/con dispositivi, alla valutazione di strategie assistenziali.

La coscienza di essere parte di una rete di promozione integrata di ricerca è fondamentale soprattutto in un tempo di forte e rapida evoluzione dei contenuti, dei metodi, delle tecnologie in cui si articolano progetti e protocolli soprattutto nei settori più avanzati e competitivi della ricerca.

Un dialogo non solo gestionale-amministrativo dei CET tra loro e con il CCNCE è imprescindibile per la credibilità internazionale del sistema italiano assicurando una osservanza dei tempi e nello stesso tempo attività di valutazione che garantiscano una stretta coerenza tra la rilevanza conoscitiva dei risultati che si perseguono ed il pieno rispetto sia delle regole contrattuali che dei diritti dei pazienti. Un dialogo concreto e molto trasparente, senza timore di dialettica, coincide in

questo senso anche con un monitoraggio qualitativo permanente che è necessariamente complementare a quello amministrativo e permette l'attivazione di programmi di formazione corrispondenti a domande-esigenze che provengano, con la stessa priorità, dalla rete CET, dal CNCCE, dal livello AIFA/Ministero della Salute.

Il contratto formativo

Obiettivo non secondario dell'incontro nazionale dei CET/CEN è mettere a fuoco, fra responsabili degli stessi e Centro di coordinamento (un "tutt'uno" inscindibile), alcuni aspetti fondamentali del nuovo assetto dell'istituzione – CE, che non è più ciò che soleva essere prima della riforma avviata in attuazione del Regolamento 536/2014.

Sempre più i Comitati etici dovranno infatti essere un "crocevia" delle azioni degli altri *stakeholder*, un punto di sintesi interno al procedimento (il parere del CE è infatti un importante elemento "endoprocedimentale" delle sperimentazioni, delle indagini e degli studi clinici): non più – o meglio, mai e poi mai (anche prima d'ora) – un organo di controllo sullo svolgimento della ricerca clinica o un "ispettore politico indiretto" sul territorio. Ma se un crocevia può essere luogo di scontro/i, l'aiuto del Centro di coordinamento deve saper incanalare le energie in modo virtuoso ed uniforme, sviluppando strumenti concreti cui uniformarsi, vigilando per evitare che si producano scorciatoie a beneficio (e/o a danno) di alcuni *stakeholder* soltanto.

Questo è dunque il "**contratto formativo**" che deve legare, soprattutto d'ora in poi, tutti i componenti dei CET/CEN e del CCNCE (ed ovviamente questi ultimi) nel ruolo essenziale di garanzia del processo scientifico, della qualità, della trasparenza, della buona custodia e della circolazione dei protocolli e dei "dati di ricerca" (distinti da quelli "in chiaro" perché caricati su supporti diversi, le CRF, e pseudonimizzati – ossia, per i fini della ricerca, equipollenti agli anonimi: il GDPR e le intrusioni della privacy nella ricerca clinica devono rimanere nell'ambito delle "patologie di sistema", solo per eventuali *data breach*).

Il contesto non è incoraggiante: la centralità (e la responsabilità) della comunità scientifica di cui i CE sono parte si confrontano ora su scala comunitaria con il generale *bias* in favore degli sviluppi industriali e commerciali, con la competitività fra Paesi UE indotta dalle previsioni di tipo *blockchain* dei nuovi Regolamenti comunitari, con i silenzi-assenso che si possono produrre anche per inattività o superficialità nella lettura di protocolli, consensi e contratti: elementi tutti che definiscono le "sfide" che abbiamo di fronte.

L'*identikit* del componente di CET/CEN deve allora qualificarsi per imparzialità ed indipendenza, attenzione ai documenti in ogni loro dettaglio (secondo gli ambiti di competenza ma in ottica collegiale), visione di sistema (pensando anche alla sostenibilità del SSN), disponibilità ed impegno alla formazione etica, metodologica e normativa, così come alla rendicontazione *inter pares* del proprio operato (non solo economico). Tale connotazione di individui e colleghi deve manifestarsi “a testa alta e schiena dritta” ⁽¹⁾ di fronte all’Autorità Regolatoria (AIFA e Ministero della Salute) e all’industria, con attenzione ed apertura ad un loro reale *empowerment* partecipativo nei confronti dei pazienti e dei cittadini.

Tutto ciò stando né sopra né sotto le righe, smettendo una buona volta i comportamenti autoreferenziali ed adottando quel “cambio di passo” che ci porti tutti a procedere senza distorsioni o competizioni *intra-brand* (che diventano veicolo di *shopping* di comodo fra un CET e l’altro) in modo uniforme, soprattutto “allineato al rialzo”, in tutto il Paese.

Aspetti giuridici e organizzativi dell’attività

La disciplina delle sperimentazioni cliniche è molto articolata ed è il frutto del “*combinato disposto*” di normativa europea e nazionale non sempre semplice da coordinare.

L’attività del CCNCE, nel corso di questo mandato, che volge al termine, sul piano giuridico ha:

- i. cercato di semplificare il dialogo con i CET definendo modalità comuni per porre i quesiti e consentire una adeguata istruttoria;
- ii. predisposto gli schemi contrattuali, ai sensi e per gli effetti dell’art. 2 della Legge 11 gennaio 2018 n. 3 (“**Schemi**”). **Tali Schemi** devono essere intesi come **un contenuto minimo che va rispettato** con possibilità di integrarlo laddove tali integrazioni non confliggano con il contenuto minimo. L’adozione degli Schemi non deve portare ad irrigidimenti dei CET/Sponsor. **Le uniche integrazioni non accettabili sono quelle che confliggono con gli Schemi.** Le restanti integrazioni sono soggette alla negoziazione delle parti e non devono essere, di norma, oggetto di quesiti per il CCNCE. **Gli Schemi possono essere modificati solo in via del tutto eccezionale e residuale senza la previa approvazione del CCNCE.**

⁽¹⁾ « Aussi loin qu’on voudra pousser notre obéissance légitime, on nous trouvera dociles. Comme tous ceux qui voudraient imposer une autorité qu’ils n’ont pas, nous trouveraient fiers. Nous ne sommes pas de ceux qui se courbent pour dominer, mais de ceux qui se redressent pour mieux servir » (P. DE FONSEGRIVE, cit. in P. MAZZOLARI, *Diario 1905-1926*).

Tuttavia, le modifiche devono essere segnalate al CCNCE unitamente alle motivazioni di carattere eccezionale che hanno determinato la necessità di procedere alla stipula di un contratto che si discosta dai contenuti minimi riportati negli Schemi adottati dal CCNCE. La segnalazione è necessaria sia per il monitoraggio che per valutare futuri adeguamenti degli Schemi;

- iii. nell'ambito della modulistica di parte II, descritto il percorso corretto da seguire per l'erogazione dei rimborsi spese. Tuttavia, questo specifico argomento sarà oggetto di ulteriori affinamenti operativi per evitare che pazienti rinuncino a prendere parte alle sperimentazioni cliniche poiché non possono permettersi le spese di viaggio per raggiungere il sito sperimentale.

Il ruolo delle associazioni di pazienti e cittadini

L'attuale scenario normativo sulle sperimentazioni cliniche farmacologiche affida una grande responsabilità in termini di scelta e sfida ai rappresentanti di pazienti e cittadini.

Se pur previsto da trattati, accordi e programmi europei, il ruolo ha assunto finora contorni evanescenti e privi di una vera e propria consistenza.

Attualmente, per realizzare un sistema sanitario equo e sostenibile, è fondamentale riconoscere il valore del coinvolgimento attivo delle organizzazioni che rappresentano i pazienti nel processo di cura. Questa definizione, relativamente alle sperimentazioni cliniche, la troviamo declinata nell'art. 1 comma g della L. 3/2018.

Per anni il paziente è stato visto come un punto centrale a cui erano rivolte le azioni mirate, il soggetto passivo del sistema assistenzialistico paternalista.

La valorizzazione delle esperienze, il vissuto del paziente e l'integrazione delle sue intuizioni nel processo di ricerca e assistenza sono dirimenti.

Il paziente deve necessariamente passare da soggetto della ricerca scientifica a partner essenziale per far progredire le conoscenze mediche e diventare sostenitore e catalizzatore di un progresso scientifico etico.

Le associazioni devono svolgere un ruolo fondamentale nella difesa dell'etica; assicurano il loro ruolo nella progettazione, attuazione e diffusione dei risultati della ricerca, promuovono trasparenza e responsabilità al loro interno e rafforzano la fiducia tra i pazienti nei confronti del sistema della ricerca.

Per essere parte attiva, le organizzazioni dei pazienti e cittadini devono avere accesso a tutte le informazioni esaustive per poter assumere, in libertà e autonomia e senza condizionamenti, decisioni sulla partecipazione o meno nei processi che li riguardano.

Il ruolo delle organizzazioni nei CET è presente, se pur non privo di criticità.

Compensare tanti anni di mancata partecipazione ai processi decisionali non ha favorito formazione sulla ricerca e neanche cultura di coinvolgimento attivo.

Fondamentale per le organizzazioni presenti nei Comitati Etici, deve essere una formazione etica e sociale per valutare l'impatto che uno studio clinico avrà sulla comunità.

Le sfide che attualmente devono accettare le organizzazioni sono onerose e non prive di insidie.

Aspetti e prospettive di etica

I CE/CET hanno, come caratteristiche fondamentali, l'interdisciplinarietà e l'indipendenza e hanno lo scopo di tutelare la persona coinvolta nella ricerca/sperimentazione e di promuovere il bene comune, bilanciando i vari interessi in gioco. Il lavoro svolto dai CE si basa su alcuni principi morali come: la dignità della persona, l'integrità psico-fisica, la libertà e autonomia del soggetto, l'importanza della ricerca biomedica, il bilanciamento rischi-benefici per il soggetto, il rapporto tra la singola persona e la collettività, giustizia e solidarietà.

Ne consegue che uno studio dovrà avere un razionale e una corretta impostazione metodologica, offrire una adeguata informazione per cui il soggetto possa esprimere il proprio consenso ad essere inserito nello studio, presentare una adeguata organizzazione e offrire la maggior tutela possibile dei soggetti coinvolti, anche attraverso specifiche polizze assicurative.

Grande importanza riveste la formazione dei membri del CE, affinché le valutazioni siano fondate su una reale competenza etica. È importante anche favorire la rete tra i CET per collaborare, scambiare problemi e esperienze, evitare «concentrazioni» su certi CET.

Restano alcuni problemi aperti riguardanti soprattutto gli obiettivi e la metodologia dello studio, la vera "novità terapeutica", significatività statistica vs. significatività clinica; e l'attenzione ad alcune popolazioni "speciali"/vulnerabili (ad es. donne, minori, embrioni e feti, persone incapaci di consenso...).

Il ruolo delle Regioni

La recente normativa sulla riorganizzazione dei CE ha assegnato alle Regioni nuovi ruoli e responsabilità, sia nella fase di istituzione dei CET che nella successiva fase di governo.

Nella fase di istituzione dei comitati etici, le Regioni hanno la responsabilità di riorganizzazione della rete:: a) decidendo se mantenere o meno Comitati Etici Locali (CEL) con funzione di valutazione di studi diversi da sperimentazioni cliniche e studi osservazionali su farmaci e indagini cliniche su dispositivi medici; b) adottando misure idonee per assicurare il passaggio; c) istituendo i nuovi comitati etici (nomina dei componenti di ciascun CET e CEL, definizione delle modalità di nomina, individuazione di esperti esterni, adozione di idonee misure per assicurare la continuità alla scadenza dei mandati, assicurazione dell'uniformità dei regolamenti dei CET in linea con indirizzi CCNCE, definizione dell'importo delle tariffe per studi diversi da sperimentazioni cliniche e studi di cui al regolamento (UE) 536/2014). Nella successiva fase di governo dei CET le Regioni devono; a) assicurare l'indipendenza attraverso la valutazione delle dichiarazioni di indipendenza dei componenti e della segreteria; b) dare disposizioni sull'organizzazione dell'Ufficio di Segreteria tecnico-scientifica dei CET; c) controllare la gestione del fondo e del bilancio dei CET.

Una ricognizione fatta sulla base delle norme regionali pubblicate ha messo in evidenza che tutte le Regioni/Province Autonome hanno regolamentato l'istituzione dei CET; due regioni si sono avvalse della facoltà di mantenere attivi CEL (Puglia: 1 CET e 2 CEL; Sicilia: 1 CET e 6 CEL); la nomina dei componenti dei CET in 13/21 Regioni/PA è stata effettuata previo avviso pubblico regionale; la composizione dei CET è in linea con le disposizioni normative in quanto la media dei componenti è pari a 20, 4 (range 16-27) e in generale è stato assicurato il rispetto delle figure previste dalla normativa. Poiché solo due Regioni si sono avvalse della facoltà di istituire i CEL, i 40 CET nella maggioranza dei casi sono responsabili di tutte le attività di valutazione della ricerca in ambito sanitario, dalle sperimentazioni cliniche e gli studi osservazioni su farmaco, a tutte le altre tipologie di studio sperimentale o osservazionale. Tale elemento richiede una valutazione attenta, poiché gli studi di cui ai Regolamenti europei su farmaci e dispositivi rappresenteranno solo un quarto circa delle attività di valutazione dei CET.

Per promuovere una maggiore capacità di governo dei CE, sei Regioni (Toscana, Emilia-Romagna, Campania, Lazio e Veneto) hanno istituito (prima o dopo la presente riorganizzazione) CE regionali, osservatori, o gruppi di coordinamento con funzioni di: indirizzo e armonizzazione, ambito di ascolto, supporto e coordinamento, indicazioni per uniformare aspetti organizzativi e procedurali, monitoraggio. È importante mettere in relazione con il Centro di Coordinamento Nazionale dei CET questi organismi per promuovere azioni di sistema.

A distanza di alcuni mesi dalla riorganizzazione dei CET è possibile fare alcune prime riflessioni: un aspetto particolarmente critico appare quello della organizzazione e sostenibilità delle Segreterie tecnico-scientifiche, che rappresentano un elemento fondante per CE in grado di svolgere al meglio il loro lavoro, come anche le criticità che diverse Regioni si sono trovate ad affrontare nell'individuazione degli esperti, con bandi che sono andati in parte deserti.

Altri elementi sui quali è importante lavorare, per promuovere il miglioramento continuo della rete dei CET, sono la formazione dei componenti e della segreteria e la definizione di documenti di indirizzo a livello nazionale che rendano quanto più possibili armonici i CET nella organizzazione e nelle modalità di lavoro, con particolare riguardo al tema del controllo da parte delle Regioni del fondo e del bilancio dei CET ed alle modalità di valutazione di nuovi studi e tecnologie emergenti.

La parola ai CET e ai CEN: interventi dei partecipanti

Ampio spazio è stato dedicato alle domande dei partecipanti e relative risposte, nonché alla discussione.

Sono state evidenziate numerose criticità organizzative e operative.

Il CCNCE è impegnato nell'affrontare tutte le problematiche sulle quali ha competenza.

Allo scopo è sempre in atto la collaborazione con l'AIFA e con il Ministero della Salute.

Componenti del CCNCE

Carlo Maria Petrini (Presidente)

Gianni Tognoni (Vicepresidente)

Giovanni Barosi

Paolo Bruzzi

Mario Guerrieri

Tommasina Iorno

Agostino Migone De Amicis

Maria Luisa Moro

Renzo Pegoraro

Maria Platter

Patrizia Popoli

Giuseppe Remuzzi

Angelo Ricci

Franco Rossi

Antonella Eliana Sorgente