

Il Comitato Etico dell'Arcispedale

A cura di:

Prof. Italo Portioli *Membro del CE*

Dott. Nicola Magrini *Presidente del CE*

Storia

A mo' di premessa può essere utile una breve rassegna su come sono nati i Comitati Etici (CE) e di che cosa si sono occupati nei primi anni della loro esistenza prima di dedicarsi prevalentemente alle sperimentazioni cliniche.

I CE nascono attorno al 1920 negli USA per decisioni riguardanti la sterilizzazione provocata; negli anni '50 sono investiti del problema dell'aborto, negli anni '60 della dialisi (sembra incredibile: come stabilire le liste di precedenza o la sospensione) e di altri pesanti problemi di bioetica (trattamento di neonati deformati o gravemente handicappati, decisione di non rianimare, rifiuto di trattamenti per mantenere in vita, consenso dei familiari per decisioni su bambini o adulti impediti, uso dei placebo, coinvolgimento di studenti nella diagnosi e nella cura, rapporti su risultati provvisori, trasferimento in ospedali meno costosi, ecc.).

Negli stessi anni '60 i CE sono incaricati del problema della ricerca e della sperimentazione clinica (sull'uomo). Quest'ultimo tema della sperimentazione clinica costituisce attualmente la attività di gran lunga prevalente dei CE in Italia e nella maggior parte dei paesi industrialmente privilegiati.

Il nostro CE si riunisce mediamente 15 volte all'anno e circa 3 riunioni all'anno sono dedicate esclusivamente a temi etici. Temi di bioetica affrontati negli scorsi anni sono stati: FIVET, problemi da gruppi confessionali come testimoni di Geova (trasfusioni di sangue) e musulmani (circoncisione rituale), o altri comportamenti generali come l'uso del consenso e rapporti interpersonali in Rianimazione. La attività del CE è regolata da una ricca normativa in evoluzione, ma sempre più orientata da direttive europee (quale la 2001/20 del 4.4.2001) che chiaramente affidano ai CE compiti crescenti di valutazione e indirizzo rispetto ai due compiti principali di

- Favorire la ricerca clinicamente utile e rilevante
- Proteggere o garantire una tutela dei soggetti che partecipano alle ricerche cliniche.

In questa sintesi ci si riferirà solo alla sperimentazione clinica di nuovi farmaci o nuove strumentazioni (medical devices).

La sperimentazione clinica

Una premessa etica: la sperimentazione clinica intesa come "curiosità

metodologicamente organizzata" costituisce un valore sia per le conoscenze che genera sia per lo spirito critico e la disponibilità al cambiamento che induce negli sperimentatori ma anche - come recentemente dimostrato da alcuni studi clinici - per il migliore livello di cura che genera di cui il principale beneficiario è il paziente: quest'ultimo dato è stato dimostrato per importanti sperimentazioni cliniche che avevano come obiettivi il miglioramento della durata di vita e della qualità di vita.

Se manca la cultura di interesse e di partecipazione convinta ai metodi la ricerca clinica o la si ricusa (come è avvenuto nella grottesca vicenda italiana dell'inizio '98) si creano le condizioni per un oscurantismo anti-scientifico che è poi il malato a pagare duramente. Se la si frena o la si orienta al singolo farmaco o a scopi commerciali e non a obiettivi rilevanti di salute pubblica si distorcono le sue finalità e riducono le sue potenzialità. Un Ospedale che fa o che partecipa a importanti ricerche cliniche ha una ricchezza in più: la competenza e la curiosità intellettuale dei suoi operatori che significa anche una maggiore capacità di coinvolgere i pazienti (attraverso il consenso ma più in generale un

adeguato rapporto medico-paziente) nella condivisione del percorso diagnostico-terapeutico. Il traguardo finale, della sperimentazione (e anche il metro con cui un CE deve giudicare un protocollo di ricerca) deve però essere sempre il malato.

Compiti del CE

Il compito di fondo: coniugare la difesa del malato, imperativo primario, con le esigenze della conoscenza, da cui ci si attende una ricaduta diretta in termini di miglioramento delle cure per tutti, in estrema sintesi un bene sociale. Così, quando in CE arriva da una Unità Operativa la richiesta di poter sperimentare un farmaco ('protocollo sperimentale') il CE deve valutare la proposta sotto molti aspetti: scientifici (razionalità dei presupposti, correttezza del disegno sperimentale, congruità del numero dei pazienti e della durata della sperimentazione rispetto al risultato atteso), clinico-organizzativi (adeguatezza di strutture, competenza dei proponenti e

degli sperimentatori) e soprattutto etici (utilità-benefici e rischi per il paziente, informazione del paziente, potenziali benefici per i pazienti successivi e se vogliamo il criterio più importante, senso complessivo dello studio). Il CE, una volta discusso il protocollo con il medico sperimentatore locale (criterio qualificante quest'ultimo che differenzia il nostro CE rispetto alla maggior parte dei CE) può: approvare, dando così inizio alla sperimentazione; richiedere chiarimenti; non approvare; interrompere uno studio in corso per la sopravvenuta comparsa di eventi avversi.

Quando l'Unità Operativa che propone la sperimentazione ne è anche centro coordinatore il CE è chiamato ad esprimere un cosiddetto 'giudizio di notorietà' (o delibazione di notorietà) cioè il giudizio, ancora più remoto, che il farmaco sulla base delle conoscenze depositate può essere adatto ad affrontare 'anche' quella nuova particolare situazione di malattia che viene proposta come

ad esso sensibile. Questi i suoi compiti generali.

Solo formali? Pensiamo di no ma vediamo un CE al lavoro.

Il CE al lavoro

Una prima domanda che il CE deve sempre porre è: la sperimentazione è innovativa? Che cosa apporta di 'nuovo'? Oltre naturalmente a valutare che cosa comporta per il paziente di utile o anche inutile o aggiuntivo.

Definire il nuovo in terapia (più ancora che in farmacologia clinica) non è poi così facile: vi è un nuovo che è tale solo per 'commercializzazione recente, vi è un nuovo 'industriale' per es. un cerotto al posto di una pillola, vi è, infine, il nuovo reale, quello che offre benefici clinici in termini di utilità per i pazienti (maggiore sopravvivenza e migliore qualità di vita). Il CE pensa che una sperimentazione ripetitiva non è etica e che la ricerca sui nuovi farmaci dovrebbe essere (maggiormente) orientata al paziente e meno al farmaco.

Ancora: il nuovo che ci si propone di sperimentare è solo un nuovo concettuale o è invece traducibile nella pratica? A quali e quanti pazienti sarà realmente trasferibile? Anche questo aspetto è di fondamentale importanza per la qualità della ricerca.

Vi sono farmaci molto intelligenti sul piano dei concetti e delle conoscenze che esplorano ma che sul campo mancano alle attese risposte: qui sta tutta l'eticità della ricerca come strumento affidabile (e il più rapido) per definire che cosa produce più benefici che rischi per i pazienti.

Per essere certi poi che la sostan-



da sinistra a destra:
Prof. Corrado Corghi, Dott. Alessandro Chiari, Dott. Corrado Boni,
Dott.ssa Iva Manghi, Dr.ssa Teresa Coppola

za proposta possa offrire un reale vantaggio rispetto ad un farmaco o ad una procedura terapeutica già in uso, il CE si pone la domanda se le informazioni riguardanti il farmaco precedente, con cui il nuovo viene confrontato, sono esaurienti o se invece alcuni suoi aspetti positivi sono stati omessi o taciuti per meglio evidenziare le informazioni sul farmaco proposto. E' in altre parole essenziale che al paziente sia assicurata la migliore terapia disponibile evitando vecchi trucchi come ad esempio l'utilizzo dei farmaci standard a dosaggi ridotti (o sub-ottimali).

Capita anche di doversi chiedere: i benefici ipotizzati dallo studio sono accettabili se a beneficiarne non saranno i pazienti dello studio ma i successivi, quelli che verranno dopo o se si preferisce la comunità scientifica o la società in generale?

Questa questione non è di poco conto e si rifà direttamente al principio guida degli studi randomizzati che è il "principio di incertezza": il medico (e il paziente) non sanno quale tra le due alternative è attualmente migliore o preferibile) e per questo si attendono i risultati dello studio. Poi vi sono altre domande difficili o oblique o "scivolose": sono quelle relative alla sicurezza.

A quali (nuovi) rischi si espone il paziente accettando di partecipare? Le informazioni fornite in proposito al paziente a sua tutela sono affidabili, sono del tutto sincere?

O c'è in esse una anche inconsapevole reticenza od omissione di dettagli (il conflitto di interessi non economico, il cosiddetto conflitto 'originale' -per analogia con



da sinistra a destra:
Dr. Nicola Magrini, Dr.ssa Luisa Salvoldi, Dr.ssa Nilla Viani, Prof. Italo Portioli

il peccato biblico -) per cui chi è interessato ad una sperimentazione inconsapevolmente ne enfatizza i vantaggi e ne lascia in ombra rischi o aspetti controversi la cui mancata conoscenza potrebbe avere un effetto di induzione, di spinta, al paziente ad accettare di essere arruolato?

Come si vede, tutte domande dure, di sostanza, come riteniamo che sia il lavoro dei CE e non di sola forma come percepito da una parte dei medici o ahimè praticato da una parte dei CE.

Chiedersi: che cosa già si sa, prima di un determinato studio, sul tema affrontato?

Chiedersi: quale vantaggio apporta lo studio proposto al malato? Chiedersi: a tutti i malati è garantita la terapia migliore attualmente disponibile come confronto del nuovo?

Farsi queste domande da parte di un gruppo multidisciplinare, assieme al medico sperimentatore locale significa ragionare e riflettere sul senso di ciò che si fa, sui problemi della ricerca, sulle influenze che il sistema riceve dall'esterno e

sulle richieste di partecipazione e consapevolezza dei pazienti. Significa ragionare sul significato della assistenza fornita e a volte della malattia (o della vita e della morte).

Recentemente il Journal of Medical Ethics, in seguito alla morte di un paziente in uno studio sull'asma e di un paziente cui era stata effettuata una terapia genica ha proposto come responsabilità dei CE (più ancora che degli sperimentatori) quella di vigilare sulla sensatezza di studi che avrebbero dovuto essere fermati e sono invece stati fatti in quanto la valutazione delle conoscenze disponibili è stata insufficiente.

Trovare documentazione indipendente su ciò che si sa (sulle ricerche già fatte e pubblicate o in corso, conoscere il senso e la necessità delle revisioni sistematiche per un adeguato inquadramento dei dati disponibili) risulta fondamentale per un adeguato giudizio di un protocollo di ricerca.

Il laico (e molto british) Journal of Medical Ethics concludeva queste riflessioni suggerendo come fon-

damentale per il funzionamento di CE un esperto di evidence-based medicine, information retrieval rispetto a figure tradizionalmente incluse nei CE come ad esempio i rappresentanti di una fede religiosa. Competenze tecniche dunque, purtroppo ancora carenti in Italia (forse a Reggio Emilia meno che altrove grazie a programmi formativi in questa direzione). Una ultima riflessione - sempre di metodo. Gran parte dei protocolli sperimentali sono intesi non tanto a dimostrare-molto difficile- la 'superiorità' del nuovo farmaco rispetto al vecchio o meglio all'esistente ma sono semplicemente degli studi di 'pseudo-equivalenza' o più precisamente studi di 'non-inferiorità': se non si riesce a dimostrare una differenza tra i due gruppi - che sarebbe il vero obiettivo della ricerca e del progresso medico - si accetta una non differenza che viene chiamata equivalenza ma che in realtà è spesso un margine di incertezza consistente che il nuovo possa essere peggio dell'esistente. Molti antibiotici nuovi non si dimostrano certamente superiori a quelli disponibili ma accettano una non differenza che se testata in uno studio di maggiori dimensioni potrebbe risolversi anche a svantaggio del nuovo farmaco.

Forma o sostanza?. Qualcuno pensa che tutte le domande sopra elencate e che il CE cerca di porsi siano scrupoli eccessivi e al formidabile macigno di sostanza messo in campo oppone una concezione del tutto formale del ruolo dei CE: i CE - qualcuno dice - dovrebbero limitarsi a verificare che gli studi proposti siano accettabili sul piano della forma, presentino cioè

premesse dottrinali non eccezionali, abbiano un disegno sperimentale corretto, siano costruiti in modo che il risultato che ci si propone emerga con significatività statistica sulla base del numero dei soggetti proposti e della durata dello studio, che le informazioni date al paziente siano legalmente accettabili e che la polizza assicurativa abbia un adeguato massimale e sia senza franchigie eccessive. Il nostro CE ritiene invece che sia della sostanza che ci si deve occupare e che ci si deve sforzare di discutere del reale senso clinico di una sperimentazione: saper dire se alla fine essa gioverà o no al malato (o a quali malati). Questo è il suo compito fondativo cui non può sottrarsi.

Le competenze

Per fare le valutazioni sopra esposte servono in CE molte competenze. Queste poi devono essere ben bilanciate per garantire indipendenza di giudizio e sua rappresentatività nei confronti del malato. Solo metà dei membri del CE

sono infatti medici onde ridurre i rischi di jargon specialistici o di autoreferenzialità.

Non meno rilevanti infatti sono le competenze cliniche, in grado di giudicare se un protocollo è realmente inteso al bene del malato e/o se invece esso comporta solo un rischio aggiunto in attesa di un beneficio aleatorio. Garanzie in tal senso vengono al CE anche dalla presenza di figure in contatto naturale con il malato come gli infermieri professionali ed i rappresentanti del volontariato, incisive soprattutto nel momento in cui si deve controllare la veridicità e la accettabilità delle informazioni fornite al paziente nel consenso informato.

Nell'esame di un protocollo sperimentale si pongono inoltre fini problemi di statistica (dimensione del campione, tecniche di misura dei risultati, intervalli di confidenza..) o di praticabilità diretta di gestione del farmaco in reparto da parte dei farmacisti, tutti aspetti che presumono presenze agguerrite. Tutti i passaggi hanno poi, in



da sinistra a destra
Dr.ssa Nilla Viani, Prof. Italo Portoli, Dott. Massimo Pantaleoni,
Dott. Ermanno Rossi, Dott. Nicola Tusini

diversa misura, una valenza giuridica, ben presidiata nel nostro CE. Ai problemi generali di bioetica si dedica da noi un 'esperto' molto esperto ma essi sono ovviamente aperti anche alle considerazioni di buonsenso e di sensibilità collegiali.

Rapporto tra il CE e gli sperimentatori. La fama di severità del nostro CE

Purtroppo se in passato sui CE pesava (pesa?) il giudizio di essere un organo burocratico, lontano dai problemi di reparto ora per noi il problema è diverso. La sua buona efficienza da un lato e il suo entrare nel merito lo espongono al giudizio di interferire eccessivamente con le attività cliniche o la libertà di scelta del singolo medico. In realtà nella valutazione di un protocollo vengono a galla "pulsioni" o interessi molto diversi e tra loro contraddittori: lo sperimentatore interessato ad essere coinvolto in uno studio internazionale culturalmente accattivante e dalla cui partecipazione ricaverà prestigio; l'industria che alla fine di un'annosa e costosissima anticamera sperimentale vede aprirsi la possibilità di realizzare un utile economico; della editoria che intravede, in un farmaco presentabile come prestigioso, un'occasione remunerativa nella distribuzione della informazione; l'Azienda Ospedaliera che percepisce un rimborso economico per ogni paziente arruolato, utile che poi -in accordo con lo sperimentatore cui va in parte erogato -può essere destinato a stipulare contratti o borse di studio per neo-laureati impegnati in studi di perfezionamento.

Gli indirizzi in questo campo ci dicono che i rapporti tra CE e sperimentatori stanno rapidamente cambiando e che il ruolo del CE dovrebbe essere visto come un alleato con il compito di migliorare la conoscenza dei diversi aspetti dello studio e di privilegiare (cercando di interpretarlo) il punto di vista del paziente rispetto allo studio.

Per quanto riguarda la fama di severità attribuita da più parti al nostro CE in Italia è forse spiegabile semplicemente con il fatto che in effetti molte sue decisioni sono diverse rispetto a quelle di altri CE (ma qui è auspicabile una messa in rete dei diversi CE dove sia possibile confrontarsi sulle diverse motivazioni che hanno condotto talora a decisioni difformi).

Problemi aperti

Sono molti. Un breve cenno solo su alcuni.

Il consenso informato resta, universalmente, un problema: se debba essere orale o scritto, con informazioni presentate in modo franco o soft, complete o 'purgate'. Si discute anche sulla sede materiale in cui vengono impartite, sul tempo da dedicarvi, se altre persone -familiari o delegati dal paziente -oltre al paziente debbano essere presenti, se si è accertata la piena comprensione da parte del paziente dei rischi cui si espone e dei vantaggi che gliene potranno eventualmente derivare e della loro reale portata, se si deve dire o scrivere che i suoi curanti sono in genere pagati per fare quella sperimentazione, se il consenso deve essere espresso subito o a distanza e di quanto. Manca una attività sistematica di monito-

raggio degli studi clinici in corso. Un problema non solo nostro; certo, per monitorare serve personale dedicato.

Sottolineare la asimmetria delle risorse tra un'industria solidissima nella preparazione e nel confezionamento dei protocolli ed un CE ad attività prevalentemente volontaristica è persino ovvio.

In conclusione

Quello del CE è un lavoro impegnativo che richiede specifiche competenze e che non dovrebbe essere soltanto volontario.

La presunta puntigliosità di cui il nostro CE viene accreditato gli crea qualche imbarazzo.

Esprime però una percezione diffusa, forse un po' semplificata ma non del tutto impropria, dello spirito con cui lavora.

Che è di forte consapevolezza della dignità di cui si ritiene, non certo per suo merito, investito. In questo senso il CE, dopo anni di rodaggio, se la sentirebbe anche di essere non solo ricevitore ma anche sollecitatore di proposte, propugnatore di una più incisiva richiesta etica nella condotta complessiva del rapporto medico-paziente.

Il Comitato ha la sensazione che la sensibilità della comunità su questi temi stia crescendo e vorrebbe contribuire ad ordinarla ad intenti credibili, non vanamente polemicamente.

Ad un prossimo convegno dunque per meglio conoscersi e confrontarsi con passione su tutti questi problemi.