

Il Regolamento UE n. 536/2014: la disciplina della sperimentazione clinica tra uniformità e differenziazione

Marta Fasan*

REGULATION EU N. 536/2014: THE DISCIPLINE ON CLINICAL TRIALS BETWEEN UNIFORMITY AND DIFFERENTIATION

ABSTRACT: Clinical trials for human use have the purpose to verify the effectiveness and the security of new pharmaceutical products on human beings. This scientific process represents a fundamental step on the development of the medical science and of the human health, but the necessary human participation has determined the need to provide for a legal regulation of all the aspects of these clinical trials. This paper aims at describing some legal aspects of the clinical trials regulation, focusing on the new European legislation: The Regulation (EU) No 536/2014. Through the analysis of the most controversial issues in the clinical trials regulation (the public access to clinical information and the Ethics Committee's role in the assessment of the trial protocol), it's possible to evaluate the main innovations and the effects produced by the new Regulation to make the clinical trials legislation more uniform in the EU territory.

KEYWORDS: Biolaw; clinical trial; Regulation 536/2014; transparency; ethics committees

SOMMARIO: 1. La disciplina giuridica della sperimentazione clinica – 2. Il Regolamento (UE) n.536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano – 3. La trasparenza dei dati nella sperimentazione: profili problematici – 3.1 All'origine dei *publication biases*: cause e conseguenze – 3.2 Verso una maggiore trasparenza: la risposta del Regolamento (UE) n.536/2014 – 4. Funzioni e compiti dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica – 4.1 La disciplina del Regolamento (UE) n.536/2014: l'approvazione del protocollo e il ruolo del Comitato Etico – 5. Conclusioni.

1. La disciplina giuridica della sperimentazione clinica

La sperimentazione clinica ad uso umano costituisce una specifica tipologia di ricerca scientifica, attraverso la quale si intende verificare l'efficacia e la sicurezza di nuovi prodotti farmaceutici sugli esseri umani. Fin dagli albori della scienza medica¹, il processo di sperimenta-

* Dottoressa in Giurisprudenza con indirizzo Transnazionale ed Europeo presso l'Università degli Studi di Trento. Mail: m.fasan04@gmail.com. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

¹ Le prime forme di sperimentazione sugli esseri umani hanno origini lontane. Inizialmente tali sperimentazioni venivano condotte per lo più su condannati a morte: così i re di Persia consegnavano i condannati a morte ai medici affinché su di essi facessero delle vivisezioni utili alle scienze mediche; Attalo III Filometore provava veleni e antidoti sui criminali condannati a morte; Eofilo e Erasistrato eseguivano vivisezioni sui criminali con il

zione clinica ha rappresentato un momento fondamentale per lo sviluppo di pratiche e trattamenti innovativi, finalizzati sia a consentire un continuo progresso della scienza medica, sia a garantire lo sviluppo del benessere e della salute della società.

L'imprescindibile partecipazione dell'essere umano ha però determinato l'esigenza di prevedere un insieme di garanzie volte a tutelare gli interessi e i diritti dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche².

Nello specifico, tale necessità emerse a partire dal secondo dopoguerra, quando, attraverso gli atti del noto Processo di Norimberga, la comunità scientifica e internazionale venne a conoscenza delle disumane pratiche sperimentali condotte dai medici nazisti all'interno dei campi di concentramento³. Fatti di tale natura resero evidente il bisogno di prevedere una regolamentazione della sperimentazione clinica, con l'obiettivo di controllarne lo svolgimento, di garantire gli interessi e i diritti dei soggetti partecipanti e di tutelare gli stessi dai possibili abusi della scienza.

In questo contesto, attraverso l'adozione del Codice di Norimberga, della Dichiarazione di Helsinki e, più tardi, della Convenzione di Oviedo, vennero per la prima volta elaborati a livello transnazionale i principi, etici e giuridici, che avrebbero garantito il corretto svolgimento delle sperimentazioni cliniche future e la tutela dei diritti e della salute dei pazienti partecipanti agli studi. Tali principi possono essere così sintetizzati⁴:

- a) Il principio del primato dell'essere umano, per cui, nel corso di una sperimentazione, deve sempre prevalere la tutela dei diritti e della salute del paziente, rispetto agli interessi della scienza o della società.
- b) Il principio del consenso libero e informato, in base al quale ogni soggetto che intenda partecipare ad una ricerca clinica deve manifestare l'intenzione di aderire volontariamente alla sperimentazione, in modo chiaro ed evidente, comprendendo i rischi e i vantaggi derivanti da tale partecipazione.

consenso di Tolomeo e infine Falloppio sperimentava su alcuni condannati l'azione dell'oppio sugli accessi febbrili. Nei secoli successivi si affermava invece la tendenza dei ricercatori a sperimentare l'efficacia di farmaci e trattamenti sul proprio corpo o sui propri congiunti e allievi: così, ad esempio, Valli studiava su se stesso gli effetti del vaiolo e della peste e Spallazani verificava attraverso la sua persona i meccanismi della digestione. A questo proposito si veda C. BERNARD, *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Padova, 1994; W. OSLER, *L'evoluzione della medicina moderna*, Roma, 2010; L.M. BORGIA, *La sperimentazione "con" l'uomo: storia, riferimenti normativi e implicazioni bioetiche*, in L.M. BORGIA (a cura di), *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i Comitati etici. Conformità ai principi nelle normative e nei modelli operativi della ricerca*, Torino, 2008, p.25.

² È opportuno precisare che, pur non essendo sempre stata prevista una disciplina giuridica delle sperimentazioni cliniche, ricercatori e medici avevano stabilito dei limiti all'attività sperimentale sull'uomo. Si riteneva infatti che ci fosse il dovere e il diritto di eseguire un esperimento sull'uomo tutte le volte che esso potesse salvargli la vita, guarirlo o procurargli un vantaggio personale, mentre non si considerava mai possibile effettuare sull'uomo un esperimento che potesse nuocergli anche minimamente, anche se il risultato dell'esperimento potesse essere di grande rilievo per la scienza. A questo proposito si veda C. BERNARD, *op.cit.*, p.136.

³ Per approfondire il tema delle sperimentazioni durante il periodo dell'olocausto si veda R. DE FRANCO, *In nome di Ippocrate: dall'olocausto medico nazista all'etica della sperimentazione contemporanea*, Milano, 2001.

⁴ C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per un'analisi comparata*, in C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli, 2015, pp.37-38.

- c) Il principio della correttezza metodologica, per cui la conduzione di una sperimentazione clinica deve basarsi su elementi di provata scientificità, sulla presenza di personale qualificato, sulla predisposizione di specifici criteri per l'arruolamento dei pazienti e sulla previsione di regole in materia di sicurezza e supervisione dello studio clinico.
- d) Infine, il principio secondo cui ogni sperimentazione deve essere basata su un protocollo, esaminato e approvato da un Comitato Etico imparziale, indipendente e adeguatamente qualificato.

L'elaborazione di questi principi costituì un momento fondamentale per la disciplina delle sperimentazioni cliniche: non solo per la prima volta venne stabilita l'importanza di tutelare i diritti umani anche nell'ambito della scienza medica, garantendo alla salute dell'uomo un ruolo di preminenza nello svolgimento delle sperimentazioni, ma l'adozione di tali principi diede anche inizio ad un processo di regolamentazione giuridica del settore⁵. La produzione, negli anni successivi, di documenti e di atti normativi in materia di sperimentazioni cliniche ha infatti contribuito a definirne la disciplina giuridica in modo chiaro e dettagliato, riconoscendo che l'unico strumento in grado di assicurare la tutela dei diritti dei pazienti e la coesistenza dei diversi interessi coinvolti nelle sperimentazioni poteva essere solo il diritto.

2. Il Regolamento (UE) n.536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano

Il diritto dell'Unione Europea ha svolto un ruolo fondamentale per lo sviluppo della legislazione sulla sperimentazione clinica all'interno del territorio europeo⁶.

L'ultimo importante intervento normativo risale al 16 aprile 2014. A seguito di numerose consultazioni con i maggiori esponenti del mondo scientifico e dell'industria farmaceutica, è stato adottato il più recente atto normativo in questo settore: il *Regolamento (UE) n.536/2014 del Parlamento Euro-*

⁵ C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per un'analisi comparata*, *op.cit.*, p.38.

⁶ I primi atti normativi europei in questo settore risalgono al 1965 quando, con l'adozione della direttiva n.65/65/CEE successivamente integrata dalla direttiva n.75/319/CEE, la Comunità Economica Europea intraprendeva le prime azioni volte a sostenere la produzione di medicinali sicuri ed efficaci, la creazione di una disciplina europea del commercio dei prodotti farmaceutici, favorendo l'innovazione e la competitività dell'industria e della ricerca farmaceutica europea. La prima regolamentazione della sperimentazione clinica arrivò in Europa solo nel 2001 con l'adozione della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 4 aprile 2001. In particolare la direttiva si poneva come obiettivi principali: la tutela della sicurezza e dei diritti dei soggetti; l'affidabilità e la solidità dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica; la tutela della salute dei soggetti arruolati, i quali non dovrebbero mai essere inseriti in sperimentazioni considerate superate o ripetitive all'interno della Comunità o in paesi terzi. Nonostante la direttiva 2001/20/CE sia stata un atto di fondamentale importanza per lo sviluppo della disciplina giuridica delle sperimentazioni in Europa, essa non è stata in grado di raggiungere compiutamente gli obiettivi prefissati. Ha invece dato origine ad alcune problematiche che ne hanno determinato la recente abrogazione. Si veda L. FIERRO, *L'UE verso la mondializzazione della sperimentazione clinica. Dalla semplificazione delle procedure ai diritti degli arruolati*, in *Riv. It. Med. Leg.*, n.3, 2016; M.P. GENESIN, *La disciplina dei farmaci*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI, R. FERRARA (a cura di), *Trattato di biodiritto. Salute e sanità*, Milano, 2010, pp.619-623; E. PALERMO FABRIS, *La sperimentazione clinica: profili giuridici*, in L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto. I diritti in medicina*, Milano, 2011, pp.656-668.

peo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

La decisione di riformare la disciplina della sperimentazione è stata promossa dalla Commissione Europea a fronte delle numerose critiche mosse dalla maggior parte degli *stakeholders* verso gli effetti prodotti dalla direttiva 2001/20/CE. La non uniforme applicazione della direttiva nei singoli Stati membri e l'aumento dei costi e degli oneri amministrativi per la realizzazione della ricerca avevano infatti contribuito ad aumentare il ritardo medio con cui gli studi clinici venivano realizzati all'interno del territorio europeo. Questo aveva causato una diminuzione del 25% delle sperimentazioni cliniche condotte in Europa tra il 2007 e il 2011, a parziale svantaggio anche di chi, da tali procedure, avrebbe potuto trarre un importante beneficio⁷.

Il Regolamento (UE) n.536/2014 si pone l'obiettivo di garantire l'uniformità del processo sperimentale in tutti gli Stati membri, centralizzarne lo svolgimento a livello europeo e, soprattutto, di renderlo più rapido ed efficace, assicurando un immediato accesso a trattamenti innovativi e rendendo l'Unione Europea un luogo attrattivo per la conduzione di sperimentazioni cliniche⁸. A tale scopo sono state previste numerose innovazioni alla disciplina giuridica della sperimentazione clinica.

Il Regolamento istituisce un procedimento di autorizzazione allo svolgimento delle sperimentazioni, unico e uguale per tutti gli studi clinici che vengano realizzati all'interno di uno o più Stati membri. Il promotore deve presentare, attraverso il Portale Unico Europeo, un fascicolo di domanda a tutti gli Stati in cui intenda realizzare la sperimentazione, al fine di ottenerne l'autorizzazione. Tra gli Stati interessati viene individuato uno Stato membro relatore, nominato o su proposta del promotore, oppure su spontanea candidatura. Una volta assunto l'incarico, questo viene reso noto agli altri Stati e al promotore attraverso il Portale Unico Europeo entro il termine stabilito. Lo Stato relatore entro dieci giorni deve convalidare la domanda presentata dal promotore, a condizione che la sperimentazione da autorizzare rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento e che il fascicolo della do-

⁷ In merito ai problemi derivanti dall'applicazione della direttiva 2001/20/CE si veda EUROPEAN COMMISSION, *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 July 2012, http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf (ultima consultazione 16/06/2017); J. DALLI, *Clinical research in Europe – trials and tribulations*, in *The Lancet*, Vol.379, 2012, p.1764; M.J.H. KENTER, A.F. COHEN, *Re-engineering the European Union Clinical Trials Directive*, in *The Lancet*, Vol.379, 2012, pp.1765-1767; A. RIMEDIO, *I Comitati Etici nel nuovo regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche*, in *Bioetica*, n.1, 2016, pp.137-138; A. QUERCI, *La sperimentazione, fra principi fondamentali e novità normative in ambito internazionale e comunitario*, in *Bioetica*, n.2/3, 2015; C. PETRINI, *What is the role of ethics committees after Regulation (EU) 536/2014?*, in *J. Med, Ethics*, n.42, 2016, pp.186-188. Di particolare interesse è l'opinione espressa in M.L. Flear, *The EU Clinical Trials Regulation: key priorities, purposes and aims and the implications for public health*, in *J Med Ethics*, n.3, 2016. L'autore sostiene che la decisione di sostituire la precedente direttiva 2001/20/CE con il presente Regolamento sia stata determinata dagli interessi economici legati alla creazione di un mercato farmaceutico europeo innovativo e competitivo. Questo senza considerare le conseguenze che può avere sulla salute pubblica una politica così incentrata alla rapida produzione di farmaci.

⁸ M. ABOU-EL-ENEIN, C. K. SCHNEIDER, *Deciphering the EU clinical trials regulation*, in *Nature Biotechnology*, n.3, 2016; L. FIERRO, *op.cit.*; E. GEFENAS, A. CEKANAUSKAITE, J. LEKSTUTIENE, V. LUKASEVICIENE, *Application challenges of the new EU Clinical Trials Regulation*, in *Eur J Clin Pharmacol*, n.7, 2017; M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei paesi dell'UE*, in *Resp. civ. prev.*, n.2, 2016.

manda sia conforme a quanto stabilito dall'Allegato 1 del reg. n.536/2014. Qualora lo Stato relatore nulla comunichi nel termine previsto, si considerano soddisfatte le condizioni previste per la convalida⁹.

Una volta convalidata, la domanda di autorizzazione viene sottoposta a valutazione da parte sia dello Stato relatore, sia da parte di ciascuno Stato membro interessato. Lo Stato relatore ha il compito di valutare la Parte I della domanda di autorizzazione, considerando i benefici terapeutici della sperimentazione per la salute individuale e pubblica, i rischi e gli inconvenienti possibili per i soggetti coinvolti, il rispetto dei requisiti di fabbricazione, importazione e etichettatura dei prodotti farmaceutici previsti dalla legge, la completezza e l'adeguatezza del dossier dello sperimentatore. Valutati questi elementi, lo Stato relatore deve presentare la relazione di valutazione definitiva sulla Parte I entro quarantacinque giorni dalla data di convalida, rendendola nota al promotore e agli Stati membri interessati attraverso il Portale Unico¹⁰.

Ogni Stato membro interessato ha invece il compito di valutare, in relazione al proprio territorio, la Parte II della domanda di autorizzazione. A tale scopo, vengono esaminati il rispetto dei requisiti previsti per il consenso informato, le modalità di retribuzione e di indennizzo dei soggetti e degli sperimentatori coinvolti, il rispetto dei requisiti previsti per l'arruolamento dei soggetti, l'idoneità dei partecipanti e dei siti in cui si svolgerà la sperimentazione, il rispetto delle disposizioni in materia di risarcimento dei danni arrecati, il rispetto delle norme in merito alla conservazione e all'uso futuro dei campioni biologici dei partecipanti e il rispetto delle disposizioni a protezione dei dati personali. Sulla base di questi elementi, lo Stato interessato completa la propria valutazione entro quarantacinque giorni dalla data di convalida e presenta attraverso il Portale UE la relazione di valutazione, e la conclusione, al promotore¹¹.

Terminate le valutazioni, ogni Stato membro interessato notifica al promotore se la sperimentazione sia autorizzata, se lo sia solo a determinate condizioni, o se l'autorizzazione sia rifiutata. Se lo Stato relatore ritiene che la Parte I sia accettabile o che lo sia a determinate condizioni, questa conclusione vincola anche lo Stato interessato, fatta salva la possibilità per lo Stato di far valere il proprio disaccordo. Questo disaccordo può fondarsi esclusivamente su tre motivi: il soggetto che partecipa alla sperimentazione riceve un trattamento di livello inferiore rispetto alla pratica clinica nello Stato interessato; c'è una violazione del diritto nazionale; vengono presentate delle osservazioni sulla sicurezza dei soggetti e sull'affidabilità e robustezza dei risultati. Inoltre ogni Stato interessato ha la facoltà di rifiutare l'autorizzazione della sperimentazione qualora non concordi con la conclusione dello Stato relatore sulla Parte I, qualora ritenga che non vengano rispettati alcuni aspetti contenuti nella valutazione della Parte II e qualora venga espresso parere negativo da parte di un Comitato Etico. Sarà però compito dello Stato interessato fornire una dettagliata descrizione dei motivi alla base della propria scelta¹².

⁹ Art.5 reg. (UE) n.536/2014. I paragrafi 3 e 5 dello stesso articolo prevedono la facoltà degli Stati membri interessati di presentare osservazioni sulla convalida, dalle quali può derivare la concessione al promotore di un ulteriore termine per completare il fascicolo per la convalida della domanda.

¹⁰ Art.6 reg. (UE) n.536/2014. Il paragrafo 5 dello stesso articolo prevede una specifica procedura di valutazione per le sperimentazioni che interessino più di uno Stato membro.

¹¹ Art.7 reg. (UE) n.536/2014.

¹² Art.8 reg. (UE) n.536/2014.

In ogni caso, per assicurare il rispetto dei termini, la rapidità e l'efficienza di tutte le procedure, il Regolamento stabilisce che i silenzi degli Stati nei confronti del promotore debbano considerarsi forme di autorizzazione tacita allo svolgimento della sperimentazione¹³.

Per quanto riguarda la tutela dei soggetti che partecipano alla sperimentazione clinica, il Regolamento dedica ad essi le disposizioni contenute nel capo V, in cui vengono stabilite le modalità per il rilascio del consenso informato alla sperimentazione, le informazioni che devono essere fornite ai pazienti e le specifiche modalità previste per la partecipazione dei soggetti c.d. vulnerabili¹⁴.

Il Regolamento poi prevede un completo sistema di notifiche degli eventi più significativi che possono verificarsi nel corso di una sperimentazione, attraverso il quale il promotore rende note allo Stato relatore, agli Stati membri, all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e a tutti i soggetti che vi abbiano interesse, le informazioni riguardanti l'esecuzione della sperimentazione e la sicurezza dei farmaci sperimentali.

Infine, in materia di trasparenza e diffusione dei dati clinici, il Regolamento (UE) n.536/2014 prevede che il promotore, entro un anno dalla conclusione della sperimentazione e a prescindere dall'esito della stessa, abbia il dovere di trasmettere alla Banca dati UE una sintesi dei risultati della sperimentazione contenente informazioni generali sulla sperimentazione. Tale sintesi deve essere accompagnata da un ulteriore documento esplicativo dei risultati, scritto in modo comprensibile anche per i soggetti c.d. non addetti ai lavori¹⁵.

Da un rapido esame della nuova disciplina, emergono con chiarezza le novità normative volte ad uniformare le sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione Europea e a rendere la loro esecuzione quanto più efficiente e competitiva sul panorama europeo e internazionale¹⁶. Allo stesso tempo però permangono dei profili incerti e potenzialmente problematici: si pensi, ad esempio, al fatto che viene richiesta una valutazione separata per gli aspetti scientifici ed etici del protocollo, ad opera di due diversi soggetti; alla poca chiarezza con cui vengono disciplinate le funzioni e il ruolo del Comitato Etico; oppure alla questione dei possibili conflitti tra i vari interessi coinvolti nella ricerca clinica, in cui la

¹³ Queste forme di autorizzazione tacita sono previste nello specifico agli artt.5 par.4, 8 par.6, e al Considerando n.8. Esse costituirebbero l'attuazione del principio del silenzio-assenso (peraltro già accolto dalla Direttiva n.2001/20/CE) garantendo pienamente il rispetto del principio di semplificazione, come evidenziato in L. FIERRO, *op.cit.*. Tali ipotesi però suscitano alcune perplessità in relazione alle conseguenze che potrebbero avere sullo svolgimento di una corretta sperimentazione, a garanzia dei diritti dei singoli partecipanti. A questo proposito si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *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, 2012, in http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/Dichiarazione_documento_Parlamento_Europeo_20120717.pdf (ultima consultazione 16/06/2017).

¹⁴ In particolare, agli artt.33 e 35 reg. (UE) n.536/2014 vengono disciplinate le ipotesi di sperimentazione con donne in stato di gravidanza o di allattamento, e di sperimentazione in situazioni di emergenza.

¹⁵ Art.37 reg. (UE) n.536/2014; Allegato IV e Allegato V reg. (UE) n.536/2014.

¹⁶ In L. FIERRO, *op.cit.*, l'autrice sottolinea come le novità normative introdotte dal Regolamento rappresentino per l'UE un importante passo verso la mondializzazione della ricerca clinica, in cui uniformità ed armonizzazione costituiscono gli obiettivi fondamentali del settore.

prevalenza di interessi commerciali spesso minaccia la trasparenza dei risultati ottenuti, la loro diffusione e il corretto svolgimento delle procedure¹⁷.

A fronte di ciò, per comprendere l'effettiva portata del Regolamento (UE) n.536/2014 è necessario analizzare nel dettaglio alcuni dei suoi punti più critici.

3. La trasparenza dei dati nella sperimentazione: profili problematici

Il perseguimento del progresso scientifico, soprattutto in ambito medico, comporta la necessità di rendere note le scoperte realizzate, così da consentire la diffusione di studi innovativi, l'applicazione di nuove pratiche cliniche e terapeutiche, e la possibilità che altri studiosi abbiano accesso ai dati scientifici per esaminarli e, eventualmente, apportarvi dei miglioramenti¹⁸. Tutto ciò presuppone una completa e dettagliata diffusione di dati, informazioni e reports riguardanti ogni fase delle sperimentazioni effettuate, e questo sarebbe possibile se nel processo sperimentale fossero presenti solo interessi di natura teorico-scientifica, o rivolti alla promozione della salute nella società.

In realtà, la pluralità di interessi coinvolti nella ricerca clinica e i differenti obiettivi da essi perseguiti hanno determinato l'insorgere di fenomeni problematici, legati soprattutto alla fase di diffusione e pubblicazione delle sperimentazioni. Infatti la pubblicazione dei risultati di una sperimentazione clinica nella letteratura scientifica, non solo comporta la diffusione di una nuova scoperta e di nuove conoscenze scientifiche, ma contribuisce anche ad aumentare il prestigio e la fama dell'autore dello studio, soprattutto qualora la pubblicazione avvenga in riviste ad alto livello di attendibilità scientifica. In relazione a ciò, si sono sviluppati nel tempo rilevanti fenomeni di *publication biases*, quali nello specifico l'*under-reporting* e il *selective outcome reporting*.

Il primo è un fenomeno che consiste nella mancata conoscenza e pubblicazione dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche. Si indica che circa il 50% degli studi riguardanti nuovi farmaci, anche se conclusi, non vengono mai pubblicati completamente all'interno delle riviste scientifiche¹⁹. In particolare, si registra una tendenza degli editori alla pubblicazione dei soli studi aventi risultati "positivi", oppure aventi un alto livello di significatività del prodotto sperimentale, con la conseguenza che a tutti i dati che non soddisfino questi due parametri viene tendenzialmente negata la diffusione. Tra gli esempi più noti di *under-reporting*, si ricorda il caso della Reboxetina.

La Reboxetina è un farmaco antidepressivo²⁰ per la cura di malattie depressive e per il mantenimento del miglioramento clinico nei pazienti che rispondono ai trattamenti, usato in ragione della maggiore efficacia e sicurezza che mostrava rispetto al trattamento standard previsto per la cura degli stati de-

¹⁷ Si veda COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (UE) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE*, 2015, in http://presidenza.governo.it/bioetica/mozioni/Attua_Reg_Sper_Clinica.pdf (ultima consultazione 16/06/2017).

¹⁸ M. R. ROMANO, *La diffusione dei risultati della sperimentazione*, in C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli, 2015, p.117.

¹⁹ A. CARTABELLOTTA, *Occultare i risultati dei trial clinici rappresenta la violazione di un obbligo scientifico, etico e morale*, in *Evidence*, n.4, 2013, in <http://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000039.pdf> (ultima consultazione 16/06/2017).

²⁰ Nello specifico la reboxetina appartiene alla categoria degli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina come indicato in <http://www.aifa.gov.it/content/reboxetina> (ultima consultazione 16/06/2017).

pressivi. Nel 2010 un gruppo di ricercatori però rese noto che, in base a tutti i dati scientifici prodotti fino a quel momento, il farmaco non risultava avere un'efficacia maggiore né rispetto al trattamento standard, né tanto meno rispetto al placebo. Anzi in alcuni casi si erano registrati risultati negativi nell'uso della Reboxetina, dal momento che molti pazienti interrompevano il trattamento ritirandosi dalla sperimentazione, a causa degli effetti collaterali prodotti dal farmaco. D'altro canto, questi dati non potevano essere noti, poiché gli unici studi pubblicati nelle riviste scientifiche contenevano solo dati e risultati favorevoli all'uso della reboxetina, con la conseguenza che la sua commercializzazione e prescrizione era continuata per anni, senza che medici e pazienti fossero a conoscenza della reale efficacia del prodotto²¹.

Il *selective outcome reporting* è invece un fenomeno che si verifica quando i ricercatori, al momento di procedere alla pubblicazione dello studio realizzato, producono solo dati da loro selezionati, modificando la reale portata dello studio, con l'intento di ottenere una pubblicità positiva per il proprio lavoro²². Esemplificativo di questa prassi può essere un caso che ha coinvolto il colosso farmaceutico GlaxoSmithKline.

Il caso riguardava la partecipazione della casa farmaceutica e dell'Istituto Mario Negri ad un progetto sperimentale per lo sviluppo di farmaci più efficaci e più sicuri, sostenuto e finanziato dall'Unione Europea²³.

Poco dopo l'inizio della collaborazione, l'Istituto Mario Negri rendeva nota la decisione di ritirare la propria partecipazione a causa di insanabili divergenze con la GSK sulla gestione del progetto sperimentale. In particolare, l'istituto di ricerca italiano denunciava la pretesa della GSK di riservarsi il diritto di decidere se i ricercatori potessero avere libero accesso o meno ai dati riguardanti i risultati clinici nei pazienti e di vincolare al consenso scritto della compagnia qualsiasi pubblicazione indipendente dei risultati ottenuti, al fine di mantenere un controllo totale sulla realizzazione del farmaco²⁴. Questa condotta risultava in contrasto con la policy del progetto in materia di proprietà intellettuale e con la policy etica adottata dall'Istituto Mario Negri per le proprie ricerche scientifiche, entrambe volte a garantire ai ricercatori coinvolti libero accesso e libera gestione dei dati ottenuti e un elevato livello di trasparenza nella diffusione delle informazioni cliniche rilevanti²⁵.

²¹ D. EYDING, M. LELGEMANN, U. GROUVEN, M. HARTER, M. KROMP, T. KAISER, M. F. KEREKES, M. GERKEN, B. WIESELER, *Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials*, in *BMJ*, 2012; B. GOLDACRE, *Effetti collaterali. Come le case farmaceutiche ingannano medici e pazienti*, Milano, 2013, pp.17-20.

²² S.L. NORRIS, H.K. HOLMER, L.A. OGDEN, ET AL., *Selective Outcome Reporting as a Source of Bias in Reviews of Comparative Effectiveness [Internet]*, Rockville, 2012, in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100617> (ultima consultazione 16/06/2017); A. CHEN, A. HRÓBJARTSSON, M.T. HAAHR, P.C. GØTZSCHE, D.G. ALTMAN, *Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials. Comparison of protocols to published articles*, in *JAMA*, n.20, 2004, pp.2457-2465.

²³ Si tratta dell'*Innovative Medicines Initiative* (IMI), la più grande iniziativa europea pubblico-privata con lo scopo di sviluppare farmaci più efficaci e più sicuri per i pazienti. Per maggiori informazioni sui progetti e sulle iniziative dell'IMI si veda www.imi.europa.eu/content/home (ultima consultazione 16/06/2017).

²⁴ Tutto ciò nonostante, poco prima, la GSK avesse dichiarato pubblicamente l'intento di incrementare la trasparenza dei dati in proprio possesso, come risulta in P. NISEN, F. ROCKHOLD, *Access to patient-level data from GlaxoSmithKline clinical trials*, in *N. Engl. J. Med.*, n.5, 2013, pp.475-478.

²⁵ Si veda C. CASONATO *Diritto e scienze della vita: complessità, tentazioni, resilienza*, in *DPCE*, 2015, pp.277-302; S. GARATTINI, V. BERTELE, G. BERTOLINI, *A failed attempt at collaboration*, in *BMJ*, 2013; "Manca la trasparenza": il

Tutto questo accade non senza conseguenze per la trasparenza dei risultati clinici e per la salute dei pazienti, i quali vedono la tutela dei propri diritti compromessa dalla realizzazione di tali pratiche scorrette.

3.1 All'origine dei *publication biases*: cause e conseguenze

Come già evidenziato, all'origine di questi *publication biases* si pongono i numerosi e differenti interessi coinvolti nell'esecuzione di una sperimentazione clinica, i quali possono esercitare la propria influenza sia sugli obiettivi principali della ricerca, sia sull'integrità dei risultati ottenuti. Questi interessi possono essere di varia natura.

Innanzitutto devono considerarsi gli interessi di natura economica: la sperimentazione clinica è una pratica che, non solo richiede un alto dispendio di risorse intellettuali, ma che soprattutto necessita di ingenti investimenti economici, i quali, nella maggior parte dei casi, possono essere sostenuti solo dalle grandi compagnie farmaceutiche. Queste però investono le proprie risorse finanziarie nella produzione di nuovi farmaci seguendo un obiettivo preciso: ricavare, secondo un'attenta logica di mercato, un profitto dalla realizzazione del nuovo prodotto²⁶. Considerati i costi medi sostenuti per la realizzazione e l'immissione in commercio di un nuovo farmaco, diventa necessario per le compagnie farmaceutiche commercializzare prodotti facilmente vendibili²⁷. A tale scopo, la pubblicazione di risultati favorevoli al prodotto sperimentale nelle riviste scientifiche risulta un elemento fondamentale, poiché, proprio sulla base dei dati scientifici pubblicati, i medici provvederanno alla prescrizione dei nuovi farmaci ai propri pazienti. Maggiori saranno i benefici e l'efficacia resi noti, maggiore sarà la propensione dei medici a somministrare il farmaco, e maggiore la volontà dei pazienti di acquistarlo²⁸. Inoltre per conservare una posizione di vantaggio nel mercato farmaceutico, è necessario che venga mantenuto un certo livello di segretezza su alcune informazioni riguardanti lo studio compiuto. Un'eccessiva diffusione di dati sul nuovo prodotto potrebbe compromettere gli interessi economici dei promotori, dal momento che i concorrenti, conosciute le informazioni rilevanti, avrebbero l'opportunità di utilizzarle a proprio vantaggio e, eventualmente, commercializzare per primi il nuovo farmaco.

Tutto questo si esplica nel rifiuto, da parte dei finanziatori, alla diffusione di informazioni economicamente rilevanti, danneggiando la trasparenza dei dati ottenuti e compromettendo quello che dovrebbe essere l'interesse primario in una sperimentazione clinica: la tutela della dignità e del diritto alla salute dei pazienti.

Mario Negri si scontra con GSK e rinuncia a uno studio europeo, Sanità24, Il Sole 24 Ore, 05.09.2013, www.sanita24.ilsole24ore.com/art/imprese/2013-09-05/manca-trasparenza-mario-negri-192059.php?uuid=Abh7LhTI (ultima consultazione 16/06/2017).

²⁶ COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Conflitti di interessi nella ricerca biomedica e nella pratica clinica*, Roma, 2006, http://presidenza.governo.it/bioetica/testi/Conflitti_interessi.pdf (ultima consultazione 16/06/2017); M.R. ROMANO, *op.cit.*, pp.117-118.

²⁷ Si veda M.R. ROMANO, *op.cit.*, p.118.

²⁸ B. GOLDACRE, *op.cit.*, pp.17-18; M.R. ROMANO, *op.cit.*, p.118; COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS, *Drugs and device look more effective in studies sponsored by industry*, in *BMJ*, 2012.

Deve poi valutarsi l'influenza esercitata dagli interessi personali e professionali dei ricercatori che svolgono la sperimentazione²⁹. A tal proposito basti considerare che uno dei principali metodi utilizzati nel mondo accademico per esaminare il lavoro di un ricercatore e la sua qualità, consiste, in parte, nel valutare la quantità di pubblicazioni da egli effettuate e la rilevanza scientifica delle riviste in cui gli studi vengano pubblicati³⁰. A ciò si aggiunga l'ulteriore fattore dell'allocazione dei fondi per la ricerca scientifica. La scarsità delle risorse finanziarie disponibili contribuisce all'aumento della competitività tra i ricercatori, alla realizzazione di studi strategicamente indirizzati verso ambiti di ricerca più facilmente finanziabili e all'esecuzione di studi di breve durata, sicuri, che diano risultati fruibili nel breve periodo, penalizzando gli studi con un profilo di maggiore rischio in termini di obiettivi e risultati³¹.

Tale contesto può avere delle conseguenze sulla qualità della ricerca, potendo portare ricercatori e sperimentatori a compiere delle scelte incoerenti con il metodo scientifico e con gli obiettivi della ricerca biomedica, tra cui realizzare ricerche prive di elementi innovativi, rifiutare gli esiti negativi delle sperimentazioni, non rispettare la corretta metodologia per lo svolgimento dello studio e manipolare i dati ottenuti a favore della propria carriera professionale³².

Infine, una parziale responsabilità per la diffusione di questi *publication biases*, va attribuita al mondo dell'editoria scientifica. Alcuni ricercatori infatti dichiarano di incontrare notevoli difficoltà ad ottenere la pubblicazione dei propri studi da parte delle riviste scientifiche, poiché spesso gli editori mostrano maggior interesse nel diffondere scoperte sensazionali rispetto ad informare sugli effettivi progressi della scienza³³. Inoltre molte critiche vengono mosse contro il sistema di *peer review* utilizzato dagli editori scientifici, in cui la mancanza di un sistema di referaggio c.d. doppio cieco si teme possa dare luogo a comportamenti inappropriati dei revisori, lasciando che pregiudizi e favoritismi personali incidano sulla pubblicazione e sulla divulgazione dei risultati scientifici³⁴.

²⁹ In questo senso si veda anche L. Pani, *Confluenze di interessi*, in *Il Sole 24 Ore*, 10 gennaio 2016.

³⁰ NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *The culture of scientific research in the UK*, 2014, <http://nuffieldbioethics.org/project/research-culture/> (ultima consultazione 16/06/2017). Si fa riferimento alle riviste che possiedono i più alti "impact factors", che cioè possiedono un ampio pubblico di lettori e ottengono un alto numero di citazioni da parte di accademici e ricercatori.

³¹ Si veda M. MALICKI, A. MARUSIC, *Is there solution to publication bias? Researchers call for changes in dissemination of clinical research results*, in *Journal of Clinical Epidemiology*, 2014, pp.1103-1110; NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *op.cit.*. Il report realizzato dal Nuffield Council on Bioethics ha ad oggetto la qualità e la cultura della ricerca scientifica nel Regno Unito e ad esso hanno preso parte 970 studiosi appartenenti a diversi ambiti scientifici. Nel sondaggio effettuato sono stati analizzati alcuni profili rilevanti: *Competition, Funding research, Assessment of research, Research integrity e Career progression and workload*.

³² NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *op.cit.*; I. CHALMERS, P. GLASIZIOU, F. GODLEE, *All trials must be registred and the results published. Academics and non-commercial funders are just as guilty as industry*, in *BMJ*, 2013; A. CARTABELLOTTA, *op.cit.*.

³³ A questo proposito si veda M. MALICKI, A. MARUSIC, *op.cit.*. Pare opportuno evidenziare anche quanto affermato in A. CARTABELLOTTA, *op.cit.*, in cui l'autore sottolinea come le riviste costituiscano in realtà un falso ostacolo alla pubblicazione. La notevole crescita delle riviste *open access* avrebbe infatti diminuito il business legato alla vendita di abbonamenti e pubblicità e avrebbe incentivato la pubblicazione dei *trials* indipendentemente dalla natura dei loro risultati. Opinione simile è espressa anche in F. SONG, S. PAREKH, L. HOOPER, ET AL., *Dissemination and publication of research findings: an update review of related biases*, in *Health Technology Assessment*, 2010.

³⁴ F. SONG, S. PAREKH, L. HOOPER, ET AL., *op.cit.*; NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS, *op.cit.*, pp.26-27.

Alla luce di quanto appena affermato, risulta evidente la potenziale pericolosità di queste forme di *publication biases*: esse producono una sovrastima dell'efficacia e una sottostima degli effetti avversi dei prodotti sperimentali, nascondendo il reale rilievo scientifico del trattamento e danneggiando la correttezza metodologica degli studi realizzati. Con la conseguenza che queste prassi, non solo possono determinare uno spreco di risorse finanziarie e scientifiche che potrebbero essere utilizzate per la realizzazione di altre sperimentazioni, ma possono anche costituire una seria minaccia per la salute, se non addirittura per la vita, dei pazienti³⁵. In questa situazione, i pazienti possono accettare di partecipare ad una ricerca o assumere un farmaco, senza aver ricevuto una corretta ed esaustiva informazione sull'efficacia del prodotto e sul protocollo sperimentale a cui aderiscono, ignorando eventuali rischi per la propria vita e per la propria salute.

Inoltre il rilascio di informazioni parziali, incomplete, o addirittura non veritiere potrebbe porre dei problemi in riferimento al consenso informato prestato dai pazienti³⁶, attraverso il quale essi dovrebbero dimostrare di aver compreso e accettato rischi e benefici insiti nella sperimentazione. Solo attraverso un consenso basato su informazioni complete ed esaurienti, è possibile per il paziente effettuare una scelta compatibile con il proprio concetto di dignità umana e ottenere una terapia idonea a realizzare lo stato di salute desiderato, tutelando il proprio diritto all'autodeterminazione e alla salute³⁷. Un'informazione troppo generica sull'efficacia, sui rischi e sugli effetti avversi della sperimentazione clinica, potrebbe mettere in dubbio la validità stessa del consenso informato prestato, inficiando la realizzazione dell'intera sperimentazione³⁸.

È dunque evidente la necessità di prevedere un'attenta regolamentazione del processo sperimentale, soprattutto in riferimento al bisogno di garantire un pieno e trasparente accesso ai dati contenuti nei protocolli sperimentali, poiché incentivando la diffusione delle informazioni e il dialogo tra i soggetti coinvolti nel procedimento, potrà essere garantita una piena tutela dei diritti dei partecipanti, senza che questi vengano compromessi da fattori e interessi di altra natura.

³⁵ I. CHALMERS, P. GLASZIOU, F. GODLEE, *op.cit.*; K. DICKERSIN, I. CHALMERS, *Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization*, www.jameslindlibrary.org/articles/recognising-investigating-and-dealing-with-incomplete-and-biased-reporting-of-clinical-research-from-francis-bacon-to-the-world-health-organization/ (ultima consultazione 16/06/2017).

³⁶ A tal proposito pare opportuno indicare quanto affermato in Cass. Civ. 31 luglio 2013 n.18334 in cui "...il medico-chirurgo viene meno all'obbligo a suo carico in ordine all'ottenimento del cosiddetto consenso informato ove non fornisca al paziente in modo completo ed esaustivo, tutte le informazioni scientificamente possibili sull'intervento chirurgico che intende eseguire e, soprattutto, sul bilancio rischi/vantaggi dell'intervento...".

³⁷ Sul tema del consenso informato si veda C. CASONATO, F. CEMBRANI, *Il rapporto terapeutico nell'orizzonte del diritto* in L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto. I diritti in medicina*, Milano, 2011, p.55. Si veda inoltre Corte Cost. sentenza 23 dicembre 2008, n.438, in *Foro it.*, 2009, pp.128-130, in cui la Corte individua negli artt. 2, 13 e 32 della Costituzione il fondamento giuridico del consenso informato, da considerarsi uno tra i principi fondamentali in materia di tutela della salute.

³⁸ Come indicato in Cass. Sez. III 8 ottobre 2008, n.24791, in *Danno resp.*, 2009, pp.414-417, se il medico non provvede a fornire al paziente una corretta informazione sul trattamento da eseguire, il suo comportamento può dare luogo ad una violazione dell'obbligo di informazione e del dovere di correttezza o buona fede oggettiva che il medico è chiamato a rispettare. In questo senso anche Cass. Sez. III 14 marzo 2006, n.5444 in *Giust. Civ.*, 2006, p.802 e ss.

3.2 Verso una maggiore trasparenza: la risposta del Regolamento (UE) n.536/2014

Il Regolamento (UE) n.536/2014 stabilisce delle novità anche in merito alla trasparenza e alla condivisione dei dati delle sperimentazioni cliniche, risolvendo i problemi di accesso alle informazioni nel sistema previgente³⁹.

La nuova disciplina, sottolineando l'importanza della trasparenza dei dati per la protezione della salute pubblica e per lo sviluppo delle capacità di innovazione scientifica, prevede che l'EMA, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, istituisca e gestisca un Portale Unico a livello di Unione Europea. Il Portale svolge la funzione di unico punto di accesso per i documenti e le informazioni che riguardino le sperimentazioni cliniche, agevolando le comunicazioni previste e richieste dalla nuova procedura unica per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione Europea⁴⁰.

Per garantire un sufficiente livello di trasparenza, tutti i dati presentati attraverso il Portale UE devono essere registrati all'interno della nuova banca dati istituita dal testo regolamentare⁴¹. All'interno del nuovo sistema, ogni sperimentazione viene registrata prima del suo avvio e viene identificata con un numero UE, il quale dovrà essere utilizzato per qualsiasi comunicazione successiva riguardante tale sperimentazione, soprattutto per indicare con precisione la data di inizio, la data del primo arruolamento e la data di conclusione dello studio. Al promotore è affidato il compito di aggiornare continuamente le informazioni presenti nella banca dati, soprattutto qualora vengano eseguite modifiche non sostanziali alla sperimentazione, così da garantire la veridicità e l'attendibilità delle informazioni divulgate e supportare l'attività di vigilanza svolta dagli Stati interessati⁴².

In questo nuovo sistema, regola generale è la totale accessibilità della banca dati UE al pubblico, garantendo a tutti i soggetti che ne abbiano interesse libero e pieno accesso alle informazioni contenute nel fascicolo di domanda⁴³. Tale regola si considera applicata validamente a meno che una parte o tutte le informazioni contenute nella banca dati non giustifichino la loro riservatezza. Nello specifico, il Regolamento prevede che ciò si possa verificare in presenza di quattro precise motivazioni⁴⁴:

- a) Per esigenze di protezione dei dati personali, in base a quanto previsto dal reg. (CE) n.45/2001;

³⁹ Nello specifico, la direttiva 2001/20/CE consentiva l'accesso alle informazioni contenute nella banca dati solamente alla Commissione europea, all'EMA e alle Autorità competenti degli Stati membri coinvolti; prevedeva l'accessibilità solo dei documenti riassuntivi dei risultati ottenuti dalla sperimentazione; non consentiva l'accesso ai documenti emessi dalle Autorità competenti nazionali e al parere espresso dal Comitato Etico competente. A questo proposito si veda ALLEN & OVERY, *New Clinical Trials Rules in the EU: a First Overview*, 2014, <https://www.aohub.com/aohub/viewContent.action?key=Ec8teaJ9VapY0ywDCmFhwV7eOOGbnAEFKLORG72fHz0%2BNbpi2jDfaB8lgiEY1JAvAvaah9lF3d%0D%0AzoxprWhl6w%3D%3D&nav=FRbANEucS95NMLRN47z%2BeoEGFct8EGQTBTrTXtG0BY%3D&uid=Z7AUuT7KTpU%3D&popup=HxapDW%2FMKd4%3D&freeviewl> (ultima consultazione 16/06/2017).

⁴⁰ Art.80 reg. (UE) n.536/2014

⁴¹ Il legislatore europeo ha previsto anche l'istituzione di una nuova banca dati operativa a livello europeo, la cui disciplina è stabilita agli artt. 81 e 82 reg. (UE) n.536/2014.

⁴² Considerando n.67 e art.81 reg. (UE) n.536/2014.

⁴³ M. FERRARI, *op.cit.*, pp.721-722.

⁴⁴ Così stabilite all'art.8, par.4 lettere a), b), c), d) reg. (UE) n.536/2014.

- b) Per garantire protezione alle informazioni commerciali di carattere riservato, tenendo conto dello status dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, a meno che non sussista un interesse pubblico prevalente a favore della loro divulgazione;
- c) Per esigenze di protezione delle comunicazioni riservate tra Stati membri in relazione all'elaborazione della relazione di valutazione;
- d) Per garantire una vigilanza efficace degli Stati membri sulla conduzione di una sperimentazione clinica.

Infine, sempre per assicurare una quanto più completa diffusione delle informazioni cliniche, il Regolamento prevede che il promotore abbia il compito di trasmettere alla banca dati UE, entro un anno dalla conclusione della sperimentazione in tutti gli Stati membri interessati, una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica⁴⁵. Questa sintesi dovrà contenere informazioni sulla sperimentazione in generale, sui soggetti partecipanti, sugli endpoints, sugli eventi avversi, ed eventuali informazioni aggiuntive sulle modifiche sostanziali globali apportate alla sperimentazione, sulle sospensioni e riprese globali, sui limiti e sulle fonti di possibili imprecisioni ed un'eventuale dichiarazione in ordine all'esattezza delle informazioni presentate⁴⁶. Insieme a tale documento, il promotore ha inoltre il compito di trasmettere anche una sintesi dei risultati scritta in modo comprensibile ai soggetti c.d. non addetti ai lavori, contenente informazioni generali sulla sperimentazione, sul promotore, sui soggetti partecipanti, sui medicinali sperimentali usati, sulle reazioni avverse, sui risultati generali della sperimentazione e sui relativi commenti e infine sull'esistenza di eventuali sperimentazioni di follow-up⁴⁷.

L'adozione del Regolamento (UE) n.536/2014 senza dubbio rappresenta un punto di svolta per la trasparenza e la diffusione delle informazioni riguardanti le sperimentazioni cliniche. La previsione di un sistema per la raccolta dei dati centralizzato e accessibile a tutti è una scelta innovativa nel panorama normativo europeo, che contribuirà alla diminuzione di quei fenomeni di manipolazione dei dati che, negli anni passati, hanno provocato danni al progresso della scienza e all'immagine della ricerca farmaceutica. Fondamentale in questo senso è anche il valore giuridico dell'atto normativo utilizzato: la diretta applicabilità e vincolatività del regolamento potrà uniformare gli standard di trasparenza applicati all'interno dell'Unione Europea, impedendo che promotori e ricercatori poco corretti si spostino verso ordinamenti europei caratterizzati da legislazioni più flessibili e meno stringenti sulla trasparenza dei dati⁴⁸.

⁴⁵ Risulta interessante quanto affermato in L. FIERRO, *op.cit.*, p.981, in cui la redazione di questa sintesi scritta viene considerata principalmente uno strumento della semplificazione attuata dal Regolamento e non un mezzo per garantire la trasparenza dei risultati ottenuti.

⁴⁶ Allegato IV reg. (UE) n.536/2014.

⁴⁷ Art.37, par.4 reg. (UE) n.536/2014, e Allegato V reg. (UE) n.536/2014. Si veda inoltre *Summary of Clinical Trial Results for Laypersons. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use*, http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2016_06_pc_guidelines/gl_3_consult.pdf (ultima consultazione 16/06/2017) in cui viene ribadita l'importanza di non considerare questa sintesi dei risultati quale unico strumento di comunicazione con i partecipanti allo studio clinico.

⁴⁸ C. CASONATO, *I percorsi evolutivi del diritto della sperimentazione umana: spunti per una analisi comparata*, *op.cit.*, p.47.

Nonostante l'importanza riconosciuta alla trasparenza dei dati clinici, non tutte le informazioni possono essere pubblicamente condivise: è fondamentale infatti garantire tutela anche ad altri interessi coinvolti nella ricerca clinica, assicurando un certo grado di riservatezza a tutte quelle informazioni che ne siano meritevoli.

Tra queste, le informazioni commerciali di carattere riservato rappresentano la più problematica tra le eccezioni alla regola dell'accessibilità ai dati clinici, dal momento che, per individuarne il preciso ambito di applicazione, è necessario comprendere quale interpretazione debba essere data al concetto di *Commercially Confidential Information* (CCI).

Un ruolo chiave in questo senso lo assume l'EMA: l'Agenzia, essendo responsabile del corretto funzionamento della banca dati UE e delle informazioni contenute, ha il compito di indicare a quali informazioni vada garantito libero accesso ed a quali invece vadano attuate le restrizioni previste dal Regolamento. A tale scopo, l'EMA ha indetto delle consultazioni pubbliche con l'obiettivo di elaborare la nuova policy di attuazione del Regolamento, cercando di creare un dialogo tra i principali *stakeholders* e di ottenere un compromesso tra i vari interessi coinvolti⁴⁹. Questo obiettivo, per ora, non pare essere stato raggiunto.

L'EMA infatti, nel trattare il tema delle CCI, non ha fornito indicazioni precise su quali informazioni possano rientrare all'interno di questa categoria, anzi, la definizione adottata sembra lasciare un margine eccessivamente ampio di interpretazione⁵⁰. Si dispone che il promotore, qualora ritenga che nel *clinical study report* (CSR) siano presenti informazioni commerciali a carattere riservato che non debbano essere rese pubbliche, abbia il compito di effettuare una revisione del CSR indicando quali informazioni dovrebbero essere escluse dalla pubblicazione. Sulla base di ciò, l'Agenzia provvederà in seguito a valutare l'idoneità e la sussistenza delle giustificazioni fornite dal promotore a favore della segretezza⁵¹.

La decisione dell'EMA di definire in negativo il contenuto del concetto di *Commercially Confidential Information* contribuisce, senza dubbio, a delimitare il potere dei promotori nel decidere cosa rendere pubblico o meno, in confini parzialmente certi. Ma, nonostante i promotori abbiano l'onere di fornire motivazioni e giustificazioni sul carattere riservato delle informazioni commerciali che intendono tutelare, nella policy dell'Agenzia non viene indicato il grado di specificità richiesto per tali giustificazioni. Inoltre non viene fornita nessuna indicazione in merito a quali siano i criteri utilizzati dall'EMA

⁴⁹ In questo senso R. BANZI, V. BERTELÈ, S. GARATTINI, *Accesso ai dati degli studi clinici: la ventilata trasparenza dell'EMA si rivela opaca*, in *Ric&Pra*, 2014, pp.266-267.

⁵⁰ In EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2014, p.3 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf (ultima consultazione 16/06/2017) l'EMA dichiara: "CCI shall mean any information contained in the clinical reports submitted to the Agency by the applicant/MAH that is not in the public domain or publicly available and where disclosure may undermine the legitimate economic interest of the applicant/MAH".

⁵¹ EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*, op.cit., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf (ultima consultazione 16/06/2017); EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use*, 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202621.pdf (ultima consultazione 16/06/2017).

per valutare le richieste di riservatezza avanzate dai promotori, rendendo così difficile comprendere in base a quali standard si decida di diffondere o meno dati che potrebbero essere rilevanti per le sperimentazioni attuali e future. È dunque comprensibile perché l'adozione di questa policy non sia stata condivisa da parte di esperti e pazienti che nel nuovo Regolamento vedevano l'opportunità per porre rimedio ad una serie di condotte etiche e scientifiche scorrette⁵². Con l'ulteriore rischio che, delegando alle compagnie farmaceutiche il compito di decidere cosa sia accessibile o meno al pubblico, gli interessi della maggior parte dei cittadini vengano subordinati agli interessi economici di pochi⁵³.

Pare quindi opportuno stabilire, in modo quanto più esaustivo, quali informazioni debbano necessariamente essere diffuse e quali invece meritino di accedere ad un sistema di maggiore riservatezza, ricordando però che non tutte le informazioni riguardanti una sperimentazione clinica sono tali da compromettere la competitività del promotore a seguito della loro divulgazione. È infatti fondamentale che, in nome della tutela di singole eccezioni, non vengano sacrificati i diritti, gli interessi e i principi che rendono lecita l'attività sperimentale.

4. Funzioni e compiti dei Comitati Etici per la sperimentazione clinica

Nell'ambito della sperimentazione clinica, il Comitato Etico è un organismo indipendente e a composizione multidisciplinare incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendano parte allo studio e di fornirne pubblica garanzia attraverso il proprio intervento⁵⁴. In ragione di ciò, la maggior parte degli atti adottati in questo settore prevedono che ogni sperimentazione clinica possa avere inizio solamente previo rilascio di un parere favorevole da parte del Comitato Etico competente per la valutazione etica del protocollo di ricerca⁵⁵.

A tale scopo, vengono attribuite specifiche funzioni al Comitato Etico, attraverso cui può procedere ad una corretta ed esaustiva valutazione del protocollo di ricerca e garantire il rispetto delle disposizioni vigenti in materia.

⁵² A questo proposito si veda AIM, ISDB, MIEF, NORDIC COCHRANE CENTRE, *Backpedalling on EMA's "proactive publication of clinical-data" draft policy: Was it all just window-dressing exercise? Who or what is the EMA afraid of?*, 2014; AIM, HAI, ISDB, MIEF, *EU Clinical Trials Regulation: EMA steers away from transparency by misinterpreting exception provisions*, 2015; R. BANZI, V. BERTELÈ, S. GARATTINI, *op.cit.*; AIM, BEUC, ISDB, MIEF, NORDIC COCHRANE CENTRE, TACD, WEMOS, *New European Clinical Trials Regulation: a major advance in transparency, to be confirmed*, 2014.

⁵³ In R. BANZI, V. BERTELÈ, S. GARATTINI, *op.cit.*, gli autori sottolineano come un'interpretazione distorta di ciò che può essere considerato confidenziale, potrebbe portare alla paradossale situazione in cui pubblicare e diffondere i risultati negativi di uno studio comporterebbe una lesione degli interessi economici del promotore. Un risultato diametralmente opposto rispetto a ciò che il legislatore europeo prometteva di realizzare. Si veda inoltre AIM, HAI, ISDB, MIEF, *EU Clinical Trials Regulation: EMA steers away from transparency by misinterpreting exception provisions*, *op.cit.*; AIM, BEUC, ISDB, MIEF, NORDIC COCHRANE CENTRE, TACD, WEMOS, *New European Clinical Trials Regulation: a major advance in transparency, to be confirmed*, *op.cit.*; R. BANZI, V. BERTELÈ, J. DEMOTES-MAINARD, S. GARATTINI, C. GLUUD, C. KUBIAK, C. OHMANN, *Fostering EMA's transparency policy*, in *Eur J Intern Med*, 2014, pp.681-684.

⁵⁴ Per tale definizione si veda art.2 lett. k) dir. 2001/20/CE, e art.2 lett. m) d.lgs. 24 giugno 2003, n.211. Altre definizioni di Comitato Etico sono fornite dal d.m. 12 maggio 2006 e dal d.m. 8 febbraio 2013.

⁵⁵ Art.3 par.2 lett. a) dir. 2001/20/CE; art.3 comma 1 lett. a) d.lgs. 24 giugno 2003, n.211.

La prima funzione attribuita al Comitato Etico consiste nell'analisi della rilevanza clinica della sperimentazione. Al fine di consentirne la realizzazione, il Comitato deve valutare se la sperimentazione proposta abbia sia una validità scientifica, sia un valore sociale⁵⁶: il protocollo non solo deve basarsi su un'ipotesi utile o interessante, deve essere scientificamente valido e deve essere supportato da idonea documentazione e dalle necessarie strutture, ma deve anche dare luogo ad un trattamento che possa essere effettivamente applicato nella pratica clinica, i cui risultati possano essere diffusi e che garantisca alla società la possibilità di ottenere maggiori benefici e una migliore conoscenza della patologia da trattare. Se così non fosse, la sperimentazione si dimostrerebbe priva di rilevanza clinica, poiché non sarebbe possibile sottoporre i partecipanti allo studio ai rischi insiti nella ricerca senza che esista alcuna forma di beneficio per loro stessi o per la società⁵⁷.

La seconda funzione riguarda la valutazione della validità e della correttezza scientifica del protocollo di ricerca. Il Comitato deve verificare la rilevanza e la pertinenza scientifica del protocollo; che questo si basi su letteratura e principi scientifici consolidati, accettati e condivisi dalla comunità scientifica; che il protocollo descriva in modo chiaro l'obiettivo scientifico della ricerca; che il disegno sperimentale sia chiaramente formulato, sia adeguato allo scopo, preveda metodi e procedure affidabili, contenga informazioni rilevanti e dimostri la probabilità di produrre risultati attendibili sul piano scientifico. Si tratta di una valutazione fondamentale, dal momento che non si potrebbe considerare né etica né legittima una sperimentazione priva di solide basi scientifiche che attestino la plausibilità e la validità scientifica degli obiettivi da raggiungere, e in cui non sia applicata una rigorosa metodologia durante l'esecuzione. Altrimenti, la validità dei risultati ottenuti e la tutela dei soggetti partecipanti allo studio sarebbero compromesse. Il Comitato deve quindi svolgere un'attenta riflessione e valutazione degli elementi in esame, tenendo conto sia degli aspetti tecnico-scientifici presenti, sia della necessità che lo studio sia comprensibile anche a chi non possieda una formazione scientifica⁵⁸.

La terza funzione consiste nell'analisi dei metodi utilizzati per la selezione dei soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica. Il Comitato deve verificare che il protocollo preveda chiari criteri di inclusione e di esclusione per la selezione dei partecipanti, che tali criteri siano basati su ragioni cliniche e scientifiche, tengano conto degli obiettivi della ricerca, minimizzino i rischi possibili e infine che il protocollo preveda le modalità di reclutamento dei partecipanti⁵⁹. È fondamentale che i criteri adottati garantiscano un accesso alla sperimentazione il più equo e ampio possibile, in modo tale da testare l'efficacia del farmaco sperimentale su una rilevante varietà di soggetti, evitando il ricorso a metodi

⁵⁶ B. FREEDMAN, *Scientific Value and Validity as Ethical Requirements for Research: A Proposed Explication*, in *IRB: Ethics & Human Research*, n.6, 1987, pp.7-10.

⁵⁷ R. MINACORI, A.G. SPAGNOLO, *La valutazione della "eticità" dei protocolli sperimentali*, in C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli, 2015, p.293; E. FURLAN, *Comitati etici in sanità. Storia, funzioni, questioni filosofiche*, Milano, 2015, p.72; B. FREEDMAN, *op.cit.*; E.J. EMANUEL, D. WENDLER, C. GRADY, *An Ethical Framework for Biomedical Research*, in E.J. EMANUEL, C. GRADY, R.A. CROUCH, R.K. LIE, F.G. MILLER, D. WENDLER (a cura di), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*, New York, 2008, p.127.

⁵⁸ In merito alla valutazione della validità e della correttezza scientifica del protocollo si veda B. FREEDMAN, *op.cit.*, pp.7-10; R. MINACORI, A.G. SPAGNOLO, *op.cit.*, pp.294-295; E. FURLAN, *op.cit.*, p.75.

⁵⁹ E.J. EMANUEL, D. WENDLER, C. GRADY, *op.cit.*, p.128; R. MINACORI, A.G. SPAGNOLO, *op.cit.*, pp.295-296; E. FURLAN, *op.cit.*, p.76.

di selezione discriminatori⁶⁰. Questo significa che, in assenza di valide ragioni cliniche e scientifiche, non possono essere esclusi a priori dalla possibilità di partecipare ad uno studio clinico quelle persone che appartengono alla categoria dei soggetti c.d. vulnerabili. Una decisione di questo tipo non solo risulterebbe discriminatoria, ma priverebbe tali soggetti dei benefici, non altrimenti ottenibili, derivanti dalla somministrazione del trattamento sperimentale.

La quarta funzione attribuita al Comitato riguarda la valutazione del rapporto tra rischi e benefici presenti nella sperimentazione clinica. Si tratta di un'analisi fondamentale per la legittimità di ogni sperimentazione: essa potrà essere approvata solo nel caso in cui la proporzione tra i rischi e i benefici derivanti dalla sperimentazione sia favorevole per i soggetti che vi prendono parte, o almeno i benefici siano tali da giustificare i rischi connessi. A tale scopo, il Comitato deve, in primo luogo, prevedere i rischi possibili e valutare se sia intervenuta una minimizzazione degli stessi. In secondo luogo, deve determinare i possibili e probabili benefici ottenibili direttamente dalla sperimentazione, valutare se siano stati massimizzati o se sia possibile un loro ulteriore incremento. Infine il Comitato deve comparare rischi prevedibili e benefici auspicati, valutando se il rapporto rischi-benefici sia, nel caso concreto, favorevole ai soggetti partecipanti e ai loro interessi, considerando che quanto più probabili e seri saranno i rischi, tanto più probabili e rilevanti dovranno essere i benefici⁶¹. In questo modo viene garantito il principio del primato dell'essere umano, impedendo che i partecipanti vengano degradati a meri strumenti della scienza e che vengano vanificate le garanzie e i diritti che la legge prevede a tutela dei diritti e della dignità dell'uomo⁶².

L'ultimo compito attribuito al Comitato Etico consiste nella valutazione del consenso informato dei soggetti partecipanti alla sperimentazione.

Il consenso informato rappresenta uno dei principi più noti in ambito medico e nel settore della ricerca clinica, essendo il presupposto necessario per la realizzazione di ogni attività che incida sul corpo di un altro soggetto e assicurando un livello minimo ed essenziale alla libertà di scelta, al rispetto e all'autonomia di ogni individuo⁶³. Al fine di garantire la correttezza del processo di rilascio del consenso informato, il Comitato deve, *in primis*, valutare il contenuto e le modalità con cui i pazienti vengono informati sulla sperimentazione. Le informazioni fornite devono consentire al soggetto di comprendere la natura, gli obiettivi, i benefici, i rischi della sperimentazione, i diritti e le garanzie riconosciuti, le condizioni in base a cui viene condotta la sperimentazione, la durata prevista per lo studio e i possibili trattamenti alternativi. Tali informazioni devono essere esaustive, concise, chiare, pertinenti, adeguate e comprensibili ai soggetti, devono essere fornite durante un colloquio prelimi-

⁶⁰ In E. PALERMO FABRIS, *La sperimentazione clinica: profili giuridici*, e M. IMMACOLATO, M. MORI, *Comitati etici per la sperimentazione: storia, funzioni, problemi*, in L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto. I diritti in medicina*, Milano, 2011, pp.656-657 e pp.706-710, gli autori ricordano le tragiche sperimentazioni condotte a Tuskegee in Alabama sulla popolazione afroamericana tra il 1932 e 1972.

⁶¹ R. MINACORI, A.G. SPAGNOLO, *op.cit.*, p.297; E. FURLAN, *op.cit.*, pp.78-81; EUROPEAN COMMISSION, *European Textbook on Ethics in Research*, in https://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf, p.99 e ss. (ultima consultazione 16/06/2017); E.J. EMANUEL, D. WENDLER, C. GRADY, *op.cit.*, p.129.

⁶² Questo importante principio trova riconoscimento all'art.2 della Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina, nota anche come Convenzione di Oviedo (1997). Si veda inoltre I.R. PAVONE, *La Convenzione europea sulla biomedicina*, Milano, 2009, p.142.

⁶³ F.D. BUSNELLI, *Bioetica e diritto privato. Frammenti di un dizionario*, Torino, 2001, p.211.

nare tra il paziente e un membro qualificato del gruppo di sperimentazione e devono essere comunicate progressivamente, così che ogni singolo passaggio venga più facilmente compreso⁶⁴. *In secundis*, il Comitato deve assicurare che tra il momento dell'informazione e il momento della decisione venga concesso al soggetto interessato un intervallo di tempo congruo, adeguato e sufficiente all'elaborazione delle informazioni ricevute. La durata di questo intervallo non potrà essere stabilita a priori, ma dovrà tenere conto di alcuni aspetti caratterizzanti il caso in esame⁶⁵. *In tertiis*, il Comitato deve valutare che il consenso prestato sia valido, sia cioè personale, meditato, esprima una completa adesione del soggetto alla terapia sperimentale, sia scritto, documentato e accompagnato dalla modulistica funzionale a documentarne il rilascio⁶⁶ e infine che il consenso sia stato adottato in modo libero, volontario e autentico, senza condizionamenti o coercizioni e senza che ci siano state forme di *therapeutic misconception*⁶⁷.

4.1 La disciplina del Regolamento (UE) n.536/2014: l'approvazione del protocollo e il ruolo del Comitato Etico

Il ruolo attribuito dal Regolamento al Comitato Etico rappresenta un punto controverso nella nuova disciplina delle sperimentazioni cliniche. Il testo normativo non menziona esplicitamente il Comitato come organo deputato allo svolgimento della revisione del protocollo di ricerca: infatti, ad eccezione di quanto affermato all'art.4, nelle restanti disposizioni il legislatore ha scelto semplicemente di indicare i requisiti richiesti all'organismo competente per la valutazione della domanda. Gli Stati membri dovranno garantire che le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda di sperimentazione non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti, non abbiano interessi finanziari o personali in grado di inficiare la propria imparzialità e che la valutazione venga effettuata da un numero ragionevole di persone, dotate delle qualifiche e delle esperienze necessarie⁶⁸.

Ammettendo che, pur in assenza di un esplicito riferimento, l'unico organo in grado di soddisfare i requisiti richiesti sia il Comitato Etico, ad esso la nuova disciplina attribuisce due funzioni rilevanti: l'esecuzione della revisione c.d. etica del protocollo sperimentale e l'emanazione del parere unico sulla sperimentazione.

Come già osservato, la nuova procedura per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche si basa su due distinte relazioni di valutazione: la prima riguardante gli elementi di natura tecnica e scientifica, la seconda riguardante gli aspetti di natura etica o nazionale del protocollo sperimentale.⁶⁹ Tale dato lascia presupporre che il legislatore europeo abbia voluto stabilire una distinzione tra la revisione scientifica e la revisione etica del protocollo di ricerca. Nonostante ciò sia formalmente negato dal

⁶⁴ E.J. EMANUEL, D. WENDLER, C. GRADY, *op.cit.*, p.131; E. FURLAN, *op.cit.*, pp.83-84.

⁶⁵ E. FURLAN, *op.cit.*, p.85.

⁶⁶ E. PALERMO FABRIS, *op.cit.*, p.676; R. MINACORI, A.G. SPAGNOLO, *op.cit.*, p.298.

⁶⁷ Non deve dunque avere luogo il c.d. "fraitendimento terapeutico": il paziente deve comprendere che il trattamento previsto è un trattamento sperimentale per il quale non è possibile prevedere con certezza la sussistenza e l'entità dei benefici prospettati.

⁶⁸ Art.9 reg. (UE) n.536/2014; M. FERRARI, *op.cit.*, p.710.

⁶⁹ C. PETRINI, *op.cit.*, pp.186-188; A. RIMEDIO, *op.cit.*, pp.143-144; A.E. WESTRA, W. BOS, A.F. COHEN, *New EU clinical trials regulation*, in *BMJ*, 2014.

Regolamento⁷⁰, la lettura combinata delle singole disposizioni sembra affermare questa separazione⁷¹. A prova di ciò si pone il contenuto dell'art.11 del Regolamento: la norma prevede che il promotore, su richiesta, possa limitare la domanda di autorizzazione, la relativa valutazione e la conclusione agli aspetti compresi nella Parte I della relazione di valutazione. In questo caso, dopo la notifica della conclusione della valutazione sulla Parte I, il promotore può presentare, entro due anni, una domanda di autorizzazione limitata agli aspetti compresi nella relazione di valutazione della Parte II, nella quale dovrà necessariamente dichiarare di non essere a conoscenza di nuove informazioni scientifiche che possano modificare la validità di uno tra gli elementi della Parte I⁷².

Questa possibile separazione tra la revisione scientifica e la revisione etica presenta però dei profili problematici.

In primo luogo, la scelta di affidare al Comitato Etico la revisione dei soli elementi indicati all'art.7 del Regolamento pare di per sé riduttiva dell'importanza che il controllo etico ha nel processo sperimentale. Il solo consenso informato, pur essendo un requisito fondamentale per l'autorizzazione di uno studio, non può essere considerato una sufficiente garanzia dell'eticità e della scientificità dello studio clinico. Al fine di eseguire una corretta ed effettiva revisione del protocollo ed affermarne la validità, è necessario che l'organo preposto alla valutazione della sperimentazione sia in grado di valutare congiuntamente gli aspetti etici e scientifici del protocollo di ricerca. Solo in questo modo è possibile garantire il rispetto della dignità, del benessere, della sicurezza e dei diritti dei pazienti che prendano parte alla sperimentazione⁷³.

In secondo luogo, non risulta chiara la scelta di non prevedere alcuna forma di collaborazione e interazione tra gli Stati durante la valutazione degli aspetti etici del protocollo, a differenza di quanto stabilito per la valutazione della parte c.d. scientifica. L'incertezza del testo normativo nell'identificare un livello di cooperazione e di uniformità tra Stati membri in merito ai principi etici da rispettare, non solo mantiene radicata l'idea che gli elementi riguardanti l'etica di una sperimen-

⁷⁰ Si veda quanto stabilito dall'art.4 reg. (UE) n.536/2014. Viene negata l'esistenza di tale separazione anche in M. FERRARI, *op.cit.*, p.709 e ss., in cui l'autrice sostiene che, in base alla lettura del Regolamento, il Comitato Etico debba realizzare una valutazione sia degli elementi contenuti nella Parte I, sia di quelli contenuti nella Parte II.

⁷¹ Si sostiene la sussistenza di tale separazione e delle problematiche che ne conseguono in C. PETRINI, S. GARATTINI, *Trials, Regulation and tribulations*, in *Eur J Clin Pharmacol*, n.4, 2016; E. GEFENAS, A. CEKANAUŠKAITE, J. LEKSTUTIENE, V. LUKASEVICIENE, *op.cit.*; D. SHAW, D. TOWNEND, *Division and discord in the Clinical Trials Regulation*, in *J Med Ethics*, n.11, 2016.

⁷² Così stabilito all'art.11 reg. (UE) n.536/2014. Va sottolineato che la scelta di consentire al promotore di determinare solo in un secondo momento elementi che costituiscono parte essenziale del protocollo di ricerca, permetterebbe sì al promotore di conservare le proprie prerogative economiche sugli aspetti già autorizzati, ma rischierebbe di compromettere la corretta valutazione del protocollo e la validità dell'intera sperimentazione clinica.

⁷³ In merito all'importanza e alla necessità che aspetti etici e scientifici del protocollo vengano valutati congiuntamente si veda A. RIMEDIO, *op.cit.*, p.144; A.E. WESTRA, W. BOS, A.F. COHEN, *op.cit.*; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE*, *op.cit.*; E. GEFENAS, A. CEKANAUŠKAITE, J. LEKSTUTIENE, V. LUKASEVICIENE, *op.cit.*; C. PETRINI, S. GARATTINI, *op.cit.*; D. SHAW, D. TOWNEND, *op.cit.*, p.731.

tazione debbano considerarsi una questione strettamente nazionale⁷⁴, ma rischia anche di creare delle differenziazioni eccessive tra gli standard etici adottati dai singoli Stati⁷⁵. Con la conseguenza che i promotori potrebbero scegliere di finanziare solo i progetti realizzati in quegli ordinamenti che presentino parametri etici e di sicurezza meno elevati rispetto agli altri Stati europei⁷⁶.

Un'altra novità introdotta dal Regolamento, in relazione al ruolo del Comitato, riguarda il parere che esso è chiamato ad adottare. La nuova disciplina prevede che il Comitato emani un parere unico valido per tutto il territorio dello Stato membro che partecipi ad una sperimentazione multicentrica, indipendentemente dal fatto che la sperimentazione poi si svolgerà in diversi siti all'interno del singolo Stato⁷⁷. Questo significa che gli Stati membri hanno il compito di adeguare la propria normativa nazionale in materia di Comitati Etici, al fine di realizzare un sistema in grado di provvedere all'emanazione del sopra indicato parere unico, in conformità con quanto stabilito dal Regolamento.

Tale questione ha dato luogo ad un acceso dibattito sull'attuale sistema dei Comitati Etici all'interno dell'ordinamento italiano e su come questo debba essere innovato e modificato, in ragione della futura applicazione della normativa europea. Tale discussione nasce dal fatto che, all'interno della comunità scientifica, economica e farmaceutica italiana, si è affermata l'idea che all'origine delle problematiche e dei ritardi riguardanti la sperimentazione clinica nel nostro paese, ci siano i Comitati Etici. L'eccessivo numero di Comitati presenti sul territorio nazionale, gli elevati costi previsti per l'emissione dei pareri, l'eccessiva burocrazia e la mancanza di uniformità nei criteri di valutazione utilizzati avrebbero portato i principali *stakeholders* a livello europeo ed internazionale a scegliere centri di ricerca in paesi in cui sia previsto un procedimento di autorizzazione meno oneroso⁷⁸.

Per adottare una soluzione conforme alle nuove disposizioni europee, sono stati ipotizzati tre possibili modelli per la riorganizzazione dei Comitati Etici a livello nazionale⁷⁹.

Il primo prevede l'istituzione di un Comitato Etico unico nazionale, competente per l'analisi e la valutazione di tutte le sperimentazioni condotte all'interno del territorio nazionale, con la conseguente abolizione di tutti i comitati etici locali in precedenza istituiti.

Il secondo prevede la creazione di un numero limitato di Comitati Etici nazionali, competenti in diversi e specifici ambiti terapeutici, l'istituzione di un organo coordinatore per la gestione centralizzata delle domande di valutazione e il mantenimento dei Comitati a livello locale. Questi ultimi infatti

⁷⁴ In questo senso D. SHAW, D. TOWNEND, *op.cit.*, p.731.

⁷⁵ È chiaro che, in riferimento a determinate fattispecie controverse (quali l'ipotesi di sperimentazioni condotte su donne in stato di gravidanza, o l'ipotesi di sperimentazioni in situazioni di emergenza) alcuni ordinamenti potrebbero adottare atti normativi diversi da altri Stati membri, in ragione della tutela che il proprio ordinamento accorda a determinati diritti e valori.

⁷⁶ A. RIMEDIO, *op.cit.*, pp.153-154.

⁷⁷ Art.8 par.4 reg. (UE) n.536/2014; C. PETRINI, *op.cit.*; A. RIMEDIO, *op.cit.*, p.149.

⁷⁸ A.G SPAGNOLO, *Verso lo smantellamento dei Comitati Etici?*, in *Medicina e Morale*, 2015, p.219; L. PANI, *Comitati etici? Uno ma buono*, *Il Sole 24 Ore*, 10 maggio 2015; G. CORBELLINI, M. DE LUCA, *Per un comitato al passo coi tempi*, *Il Sole 24 Ore*, 24 maggio 2015; L. PANI, *Il paziente al centro*, *Il Sole 24 Ore*, 26 luglio 2015, e G. CORRAO, *Bioetica, il Comitato che vorrei*, *Il Sole 24 Ore*, 11 novembre 2015.

⁷⁹ C. PETRINI, *op.cit.*; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE*, *op.cit.*.

manterrebbero la competenza a decidere in merito alla partecipazione alla ricerca del centro da essi rappresentato e a fornire consulenze su aspetti di etica clinica e sperimentale.

Il terzo, infine, prevede l'attribuzione del ruolo di referente nazionale e internazionale per la sperimentazione ad uno tra i Comitati già istituiti all'interno dell'ordinamento, con il compito di emanare il parere unico richiesto dal Regolamento e di coordinare i Comitati Etici locali.

In Italia, il dibattito riguardante il modello più idoneo da adottare risulta incentrato essenzialmente su due posizioni opposte: o l'istituzione di un solo ed unico Comitato Etico nazionale, o il mantenimento di un adeguato numero di Comitati Etici locali sul territorio nazionale.

La prima posizione, a favore del primo modello di riorganizzazione, ha trovato il consenso di numerosi esponenti della comunità scientifica e del settore amministrativo dei prodotti farmaceutici. Si ritiene che la decisione di istituire un unico Comitato nazionale rappresenti la scelta migliore in termini di efficienza: eliminando tutti gli altri Comitati sarebbe possibile diminuire le elevate tariffe richieste per la valutazione dei protocolli, semplificare le procedure burocratiche, uniformare i criteri utilizzati per la redazione del consenso informato, limitare inutili ingerenze dei Comitati Etici locali e aumentare il numero di soggetti arruolati sul territorio italiano. In questo modo, si limiterebbe il potere dei Comitati Etici, la cui azione ormai sarebbe volta solo ad ostacolare il progresso della scienza medica, avendo perso le proprie funzioni di garanti della salute e dei diritti dei pazienti, i quali risulterebbero più tutelati attraverso procedure e responsi rapidi e certi⁸⁰.

La seconda posizione si pone invece a favore di una riorganizzazione dei Comitati Etici in termini riformisti e non abolizionisti, con la creazione di un sistema pluralista e coordinato. Molti aspetti problematici dell'attuale sistema sarebbero il prodotto di anni di cattiva regolamentazione e amministrazione dei Comitati, i quali, privi dei finanziamenti necessari, troppo spesso hanno basato il proprio funzionamento sul lavoro volontario dei propri membri. Il pluralismo che caratterizza il sistema dei Comitati Etici dovrebbe considerarsi un valore fondamentale da tutelare, dal momento che permetterebbe una più varia ed efficace valutazione delle singole sperimentazioni e una minore concentrazione dei poteri forti in capo a pochi e selezionati soggetti⁸¹.

La soluzione migliore sarebbe l'istituzione di un Comitato che, a livello europeo e internazionale risulti responsabile per lo svolgimento di sperimentazioni multicentriche, adempiendo ai doveri previsti dal Regolamento, e a livello nazionale sia in grado di coordinare l'azione dei Comitati Etici locali, di valutarne le azioni e i differenti criteri utilizzati. In questo modo lo Stato italiano potrebbe garantire la valutazione del protocollo ad opera del Comitato che sia maggiormente specializzato su un determinato tipo di sperimentazione, la conservazione delle esperienze e delle conoscenze dei Comitati già presenti sul territorio nazionale e l'adesione del paese a quel network europeo composto da tutti gli Stati che hanno effettuato il coordinamento dei propri Comitati Etici⁸².

⁸⁰ L. PANI, *Comitati etici? Uno ma buono, op.cit.*, e in G. CORBELLINI, M. DE LUCA, *Per un comitato al passo coi tempi, op.cit.*; L. PANI, *Il paziente al centro, op.cit.*.

⁸¹ A.G. SPAGNOLO, *Verso lo smantellamento dei Comitati Etici?*, op.cit., pp.219-226; A.G. SPAGNOLO, *Un unico parere e tanti Comitati*, *Il Sole 24 Ore*, 14 giugno 2015, n.162; A. ANZANI, G. POZZA, *A chi giovano i comitati etici?*, *Il Sole 24 Ore*, 28 giugno 2015; M. MORI, *Torniamo alle origini*, *Il Sole 24 Ore*, 19 luglio 2015.

⁸² A. RIMEDIO, op.cit., pp.156-158; COMITATO NAZIONALE PER LA BIOETICA, *Mozione sull'attuazione del Regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la direttiva 2001/20/CE, op.cit.*. Si ritiene rilevante anche quanto

5. Conclusioni

L'adozione del Regolamento (UE) n.536/2014 rappresenta un importante punto di svolta per la regolamentazione delle sperimentazioni cliniche. La decisione di dare inizio ad un processo di effettiva uniformazione delle legislazioni dei singoli Stati membri è senza dubbio una risposta positiva ai problemi sorti dalla precedente normativa che tanto avevano inficiato l'efficienza europea in questo settore. La previsione di requisiti, procedure, termini e garanzie standardizzati, ugualmente applicabili a tutti i soggetti e a tutti gli Stati membri che partecipino alla ricerca, contribuisce a determinare un sistema rapido ed efficace per la realizzazione di nuovi trattamenti farmaceutici, favorendo un più rapido sviluppo di benefici terapeutici e limitando possibili abusi delle differenti legislazioni nazionali. Questo processo di uniformazione e di standardizzazione incontra, però, i propri limiti nella natura stessa della sperimentazione clinica e nella pluralità di interessi che in essa trovano espressione. Questo dato risulta particolarmente evidente nei due profili esaminati: il rapporto tra la trasparenza dei dati sperimentali e la protezione delle informazioni commerciali di carattere riservato e la disciplina del ruolo del Comitato Etico.

Per quanto concerne il primo profilo, non c'è dubbio che la creazione di un unico sistema per la condivisione e il libero accesso alle informazioni cliniche rappresenti la massima espressione del processo uniformativo posto in essere dal Regolamento. Ma, il coinvolgimento di diversi interessi meritevoli di tutela nella realizzazione di una sperimentazione clinica impone la previsione di ipotesi eccezionali che assicurino la riservatezza di determinati dati sperimentali. Questo rende necessaria l'applicazione di una regolamentazione differenziale della trasparenza delle informazioni, che in base alle peculiarità e alle specificità del caso concreto, possa garantire, attraverso un attento bilanciamento degli interessi coinvolti, una corretta qualificazione delle informazioni cliniche.

Per quanto riguarda il secondo profilo, la previsione di una procedura unica, scandita da termini brevi e determinati, per la valutazione del protocollo sperimentale garantisce un certo livello di uniformità all'azione di ogni Comitato Etico nazionale. Tuttavia la funzione stessa che al Comitato viene attribuita impone che questo organismo, nell'esprimere il proprio parere sulla sperimentazione, adotti un approccio quanto più pluralista, in grado di valutare e bilanciare i diversi aspetti e interessi presenti nel protocollo di ricerca, garantendo sempre la massima tutela della salute, dei diritti e della dignità dei pazienti. Anche in questo caso, quindi, si rende necessario un intervento normativo differenziale, in grado di assicurare al Comitato Etico i poteri e gli strumenti necessari a considerare i diversi valori e le diverse esigenze manifestate dai singoli individui durante la sperimentazione.

La conseguenza di tutto ciò è che nel Regolamento (UE) n.536/2014, accanto al principale processo di uniformazione, si instaura e si sviluppa un parallelo processo di differenziazione della disciplina di determinati aspetti delle sperimentazioni cliniche.

La presenza di questi due processi rappresenta un dato ineliminabile e assicura lo svolgimento di sperimentazioni conformi alle esigenze di tutti i soggetti coinvolti. Se da un lato il processo di uniformazione garantisce il perseguimento del progresso scientifico e una maggiore trasparenza nelle speri-

affermato in C. PETRINI, S. GARATTINI, *op.cit.*, in cui gli autori evidenziano come la riduzione del numero di Comitati Etici ad uno solo per Stato Membro non sembri la soluzione adatta per il rispetto dei requisiti previsti dal Regolamento e per la realizzazione di un idoneo sistema di organizzazione dei Comitati Etici.

mentazioni condotte in Europa, dall'altro lato il processo di differenziazione assicura la tutela e il rispetto del pluralismo valoriale insito in ogni sperimentazione, e in ogni ordinamento giuridico nazionale. Tuttavia è necessario che entrambi i processi coesistano ed operino in condizione di reciproco equilibrio: se così non fosse, la prevalenza di uno dei processi sull'altro potrebbe dare luogo a situazioni lesive degli stessi diritti che il Regolamento intende tutelare. Sia la presenza di un'eccessiva standardizzazione, sia la presenza di un'eccessiva differenziazione delle legislazioni nazionali potrebbe dare origine ad un fenomeno di *competizione fra ordinamenti*, con il rischio che alcuni aspetti della sperimentazione eludano le regole del diritto e che la tutela dei diritti dei pazienti sia condizionata al soddisfacimento di altri interessi.

In base a ciò, la previsione di termini brevi per lo svolgimento delle procedure, la presenza di forme di autorizzazione tacita, la separazione tra revisione etica e revisione scientifica del protocollo, la mancanza di standard uniformi per l'identificazione delle informazioni commerciali riservate, l'assenza di criteri oggettivi per la selezione dello Stato membro relatore e la pressoché totale mancanza di indicazioni sui compiti e sulla organizzazione dei Comitati Etici sembrano essere il risultato di un mancante equilibrio tra uniformità e differenziazione nella nuova disciplina regolamentare.

Per evitare il permanere di questa situazione, è auspicabile che, in attesa dell'effettiva applicazione del Regolamento (UE) n.536/2014⁸³, le istituzioni europee e gli organi competenti per la disciplina delle sperimentazioni cliniche ad uso umano provvedano a redigere dei documenti o delle linee-guida, tali da indirizzare gli interventi legislativi in merito ai profili esaminati. In questo modo sarebbe possibile garantire quegli obiettivi di tutela e di uniformità che il Regolamento si prefigge di raggiungere.

In ogni caso, appare evidente che l'unico modo per mantenere una situazione di equilibrio tra uniformità e differenziazione è prevedere una precisa ed efficace regolamentazione della sperimentazione clinica. Ma questo sarà possibile solo se il diritto sarà capace di restare concretamente aperto alle diverse istanze, etiche, giuridiche, economiche e scientifiche presenti nelle sperimentazioni, bilanciando tutti gli interessi e i diritti coinvolti secondo un corretto criterio di ragionevolezza e limitando ogni intervento che possa arrecare un irreparabile *vulnus* alla tutela e all'integrità dei diritti fondamentali.

⁸³ Si è previsto un regime particolare per l'applicazione del Regolamento: esso si applica decorsi sei mesi dall'emanazione dell'avviso che certifichi la piena funzionalità del Portale Unico europeo, e in ogni caso non prima del 28 maggio 2016. Attualmente si prevede che il Regolamento diventerà pienamente applicabile a partire da Ottobre 2018, dopo la conclusione della fase di valutazione del nuovo sistema di Portale Unico e Banca dati UE, come indicato in EUROPEAN MEDICINES AGENCY, *Delivery time frame for the EU portale and EU database*, in http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df (ultima consultazione 16/06/2017). In attesa di ciò, si applica quanto previsto dall'art.98 reg. (UE) n.536/2014.