

Il ruolo dei Comitati Etici in Italia: ambiti di competenza e impatto del Regolamento Europeo 536/14

*Elisabetta Poluzzi, Corrado Iacono**

THE ROLE OF ETHICS COMMITTEES IN ITALY: SCOPE OF APPLICATION AND IMPACT OF EUROPEAN REGULATION 536/14

ABSTRACT: Ethics committee activity is strictly embedded in the development and implementation of clinical research: from the most regulated clinical trials on medicines, to retrospective observational studies without medicines, with lower clinical risk for involved subjects, but with potential risks for data protection and quality of evidence dumped in the scientific literature. The application of the 536/14 regulation aims to accelerate authorisation of clinical trials on medicines, by requiring the assessment by only one Ethics Committee per Country and tight deadlines. Strict monitoring of these studies during their implementation is needed, with the aim to verify the actual compliance with the main principles of clinical research.

KEYWORDS: Ethics Committee; clinical trials; medicinal products; patient safety; data protection

ABSTRACT: L'attività dei Comitati Etici in Italia è pienamente inserita nella progettazione e lo svolgimento della ricerca clinica: dai più regolamentati trial clinici con medicinali, fino agli studi osservazionali retrospettivi senza medicinali, a più basso impatto clinico per i soggetti partecipanti, ma con potenziali rischi su protezione del dato personale e produzione di letteratura scientifica di qualità. L'applicazione del Regolamento 536/14 mira all'accelerazione dell'autorizzazione degli studi interventistici con farmaco e prevede l'espressione del parere da parte di un solo Comitato Etico in Italia, in tempi brevi. Sarà necessario maggiore monitoraggio di tali studi durante il loro svolgimento, per verificare il reale rispetto dei principi della ricerca clinica.

PAROLE CHIAVE: Comitati Etici; studi clinici; medicinali; sicurezza del paziente; protezione dei dati

* *Elisabetta Poluzzi: Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche. Mail: elisabetta.poluzzi@unibo.it. Corrado Iacono: Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna, Unità Operativa Governo clinico, ricerca, formazione e sistema qualità. Mail: corrado.iacono@ausl.bologna.it. Contributo sottoposto a referaggio.*

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. La ricerca clinica – 2.1 Ricerca osservazionale – 2.2 Ricerca interventistica – 3. Il Regolamento 536/14 – 4. I Comitati Etici – 5. I punti di attenzione da considerare per mantenere l'etica come protagonista dei pareri dei Comitato – 6. Conclusioni.

1. Introduzione

La ricerca clinica può essere definita come una componente della ricerca medica e sanitaria destinata a produrre preziose conoscenze per comprendere le malattie umane, identificare le migliori strategie per prevenirle e curarle e per promuovere la salute.

Sono quattro i principali obiettivi a cui la ricerca clinica tenta di dare risposta:

- valutazione del rischio di malattia (studi eziologici);
- valutazione della storia naturale di malattia e la potenza dei fattori prognostici (studi di prognosi);
- valutazione dell'accuratezza dei test diagnostici (studi di diagnosi);
- valutazione dell'efficacia degli interventi sanitari preventivi, terapeutici, assistenziali, educazionali, riabilitativi ecc... (studi di terapia).

Per ognuno di questi obiettivi, la comunità scientifica ha perfezionato diverse tipologie di disegni di studio che è possibile ricondurre entro due grandi insiemi aventi caratteristiche differenti: la ricerca osservazionale e la ricerca interventistica; quest'ultima, nella sua fattispecie di ricerca con medicinali, è l'oggetto del Regolamento Europeo 536/2014 (vedi oltre).

2. La ricerca clinica

2.1. Ricerca osservazionale

È osservazionale la ricerca caratterizzata dall'assenza di un intervento attivo da parte dei ricercatori, i quali si limitano ad osservare i fenomeni senza modificare l'esposizione che potrebbe avere un impatto sull'esito. Secondo un'altra definizione comunemente accettata¹, è considerata osservazionale la ricerca che non modifica la normale pratica clinica (nemmeno per indagini aggiuntive).

A partire da questa definizione, è possibile ulteriormente classificare la ricerca osservazionale in ricerca osservazionale descrittiva e ricerca osservazionale analitica. La prima è la ricerca che descrive in maniera chiara, specifica e misurabile una malattia o una condizione oggetto dello studio e, come un buon articolo di giornale, cerca di rispondere a queste quattro domande: Cosa?, Chi?, Quando?, Dove?.

I *case report* (descrizione di un caso clinico), le *case series* (descrizione di pochi casi clinici aggregati) e gli studi trasversali di prevalenza (descrizione dello stato di salute della popolazione) sono le tre principali tipologie di ricerche osservazionali descrittive. Queste ricerche hanno la caratteristica di non avere un gruppo di confronto e ciò impedisce di trarre, dall'analisi dei dati di questi studi, inferenze su

¹ Decreto 30 novembre 2021, *Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. (22A01189), (GU Serie Generale n.42 del 19-02-202).*

associazioni, relazioni casuali o di altro tipo. Qualora dovessero emergere ipotesi di inferenze causa-effetto, queste vanno infatti verificate con rigorosi studi analitici².

Le ricerche descrittive di queste due tipologie non richiedono parere del Comitato Etico, bensì solo il consenso dei soggetti coinvolti opportunamente predisposti con la collaborazione degli esperti privacy delle singole strutture sanitarie.

Gli studi osservazionali analitici hanno sempre un gruppo di confronto e rispondono alla domanda “Perché?”.

Gli studi caso-controllo, gli studi di coorte e gli studi trasversali analitici sono le tre principali tipologie di ricerche osservazioni analitici utili per studiare la relazione tra una caratteristica del soggetto (ad es. obesità, fumo di sigaretta, utilizzo di un medicinale) e un evento (ad es. aritmie cardiache, tumore polmonare, reazione allergica) con il fine di determinare l’entità e le circostanze dell’associazione tra caratterista ed evento. Si potrà sospettare una relazione causa-effetto se si è in presenza di una forte associazione e di circostanze plausibili.

La sospetta relazione causa-effetto può essere indagata in uno studio osservazionale prospettico, trasversale o retrospettivo.

Nella ricerca osservazionale prospettica, i soggetti sono selezionati *ex-novo* in base alla presenza o assenza di una determinata caratteristica (causa) e sono seguiti nel tempo per registrare la presenza o assenza di un evento (effetto).

Nella ricerca trasversale analitica, i soggetti sono selezionati in base alla presenza o assenza di una caratteristica e la presenza o assenza di un evento è rilevato contestualmente alla selezione.

Nella ricerca retrospettiva, i soggetti sono comunemente selezionati analizzando le cartelle cliniche già presenti nel centro sperimentale in base alla presenza o assenza di un determinato evento, e le informazioni sulla caratteristica sono raccolte sulla base della storia clinica, sempre nel passato.

Dal punto di vista regolatorio, il processo autorizzativo è comune alle tre tipologie di ricerca osservazionale sopra descritte e prevede la richiesta di valutazione al Comitato Etico competente e, nel caso di parere favorevole, l’ottenimento del nulla osta o della determina autorizzativa da parte del rappresentante legale del centro sperimentale.

Tra gli aspetti critici di alcune ricerche osservazioni, il tema del consenso informato è spesso oggetto di discussione nei Comitati Etici.

Nella ricerca retrospettiva e nella ricerca condotta su particolari soggetti, non è infatti sempre possibile la raccolta preventiva del consenso informato.

In questo contesto, nel tentativo di trovare un giusto equilibrio tra l’importanza della raccolta preventiva del consenso informato e la necessità di acquisire robuste informazioni su quesiti di ricerca rilevanti, con l’introduzione dell’art.110 bis al Codice 196/03 e con il *Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell’art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101*³, il Garante della Privacy ha confermato gli indirizzi generali espressi nelle precedenti Autorizzazioni 8/2016 e 9/2016 rendendoli conformi al Regolamento 679/2016 (GDPR).

² D.A. GRIMES, K.F. SCHULZ, *Descriptive studies: what they can and cannot do*, in *Lancet*, 359(9301), 2002 Jan 12, 145-9. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07373-7.

³ <https://www.garanteprivacy.it/home/provvedimenti-normativa/provvedimenti/autorizzazioni>.

In particolare, il capitolo 5 del succitato provvedimento dal titolo “*Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016)*”, fornisce le condizioni alle quali i ricercatori devono attenersi per condurre una ricerca clinica in assenza di un preventivo consenso informato.

Un piccolo inciso è qui necessario e riguarda la materia di interesse del Garante, il trattamento e la protezione dei dati personali, e la materia relativa alla partecipazione dei soggetti ad una ricerca clinica.

Il GDPR dispone che il consenso relativo al trattamento dei dati debba necessariamente essere prestato in modo chiaramente distinguibile dalle altre materie; per tale motivo, l’interpretazione di questa disposizione (art. 7 punto 2) ha generato, in tutti i contesti di ricerca, la separazione fisica delle informative e dei relativi consensi, da una parte quella per lo studio e dall’altra quella per il trattamento dei dati.

La separazione è solo formale in quanto, per l’ambito della ricerca, l’assenza di uno dei due consensi equivale ad escludere il soggetto dallo studio.

Per questo motivo, sono ritenute estese le condizioni espresse nelle Prescrizioni del Garante anche alla materia relativa alla partecipazione ad uno studio e non solo al trattamento e alla protezione dei dati personali.

Brevemente, vengono riassunte le condizioni della “*Prescrizioni relative al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (aut. gen. n. 9/2016)*”:

a) Ambito di applicazione

- il trattamento è necessario per la conduzione di studi effettuati con dati raccolti in precedenza a fini di cura della salute o per l’esecuzione di precedenti progetti di ricerca ovvero ricavati da campioni biologici prelevati in precedenza per finalità di tutela della salute o per l’esecuzione di precedenti progetti di ricerca oppure
- il trattamento è necessario per la conduzione di studi effettuati con dati riferiti a persone che, in ragione della gravità del loro stato clinico, non sono in grado di comprendere le indicazioni rese nell’informativa e di prestare validamente il consenso.

b) La gestione del consenso

Quando non è possibile acquisire il consenso degli interessati, i titolari del trattamento devono documentare, nel progetto di ricerca, la sussistenza delle ragioni, considerate del tutto particolari o eccezionali, per le quali informare gli interessati risulta impossibile o implica uno sforzo sproporzionato, oppure rischia di rendere impossibile o di pregiudicare gravemente il conseguimento delle finalità della ricerca, tra le quali, in particolare:

- motivi etici riconducibili alla circostanza che l’interessato ignora la propria condizione;
- i motivi di impossibilità organizzativa riconducibili alla circostanza che la mancata considerazione dei dati riferiti al numero stimato di interessati che non è possibile contattare per informarli, rispetto al numero complessivo dei soggetti che si intende coinvolgere nella ricerca, produrrebbe conseguenze significative per lo studio in termini di alterazione dei relativi risultati;
- motivi di salute riconducibili alla gravità dello stato clinico in cui versa l’interessato a causa del quale questi è impossibilitato a comprendere le indicazioni rese nell’informativa e a prestare validamente il consenso.

Il ricercatore che si attiene a queste disposizioni potrà presentare la richiesta al Comitato Etico che valuterà le motivazioni espresse in merito all'assenza del consenso.

Per quanto riguarda la sola ricerca retrospettiva e gli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) una agevolazione diversa è prevista dal Garante nel comma 4 dell'art. 110 bis del Codice 196/03 che così recita «*Non costituisce trattamento ulteriore da parte di terzi il trattamento dei dati personali raccolti per l'attività clinica, a fini di ricerca, da parte degli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, pubblici e privati, in ragione del carattere strumentale dell'attività di assistenza sanitaria svolta dai predetti istituti rispetto alla ricerca, nell'osservanza di quanto previsto dall'articolo 89 del Regolamento*». Con questa disposizione, gli IRCCS sono esentati da giustificare al Comitato Etico l'assenza del consenso per le ricerche che coinvolgono solo IRCCS.

Le casistiche sopra presentate sono oggetto di frequenti aggiustamenti; occorre pertanto monitorare attentamente modifiche normative e provvedimenti delle autorità competenti per avere opportuni riferimenti aggiornati.

2.2 Ricerca interventistica

La ricerca interventistica è una ricerca che prevede l'assegnazione dei partecipanti a gruppi che ricevono uno o più interventi diversi da quelli previsti nella pratica clinica (trattamenti sperimentali).

A sua volta, la ricerca interventistica si divide in due grandi famiglie: la ricerca controllata e quella non controllata, a seconda che abbiano o meno un gruppo di controllo (che riceverà lo standard di cura oppure, in caso di sua assenza, il placebo). Tale controllo consente di verificare se il trattamento sperimentale si discosta o meno dalla migliore terapia utilizzata nella pratica clinica: ossia se è superiore in termini di efficacia o comunque non inferiore da punto di vista dell'efficacia ma migliorativo per aspetti di sicurezza o facilità di assunzione.

Nel caso dei prodotti medicinali, la ricerca interventistica è progettata per ottenere informazioni sufficientemente robuste sulle sue sicurezza ed efficacia, tali da ottenere o confermare la sua commercializzazione.

La sperimentazione sui medicinali si divide in fasi di sviluppo:

- Fase I

Questa fase ha lo scopo di studiare la sicurezza della molecola, registrarne i primi effetti indesiderati, verificare che cosa accade alla molecola nel corpo e, in qualche caso, se il trattamento ha effetti terapeutici. Tendenzialmente la fase I è una ricerca interventistica non controllata e coinvolge pochi soggetti, a volte sani, il disegno di fase I ha spesso un sottostudio di *dose escalation*. Nella *dose escalation* viene somministrato un basso dosaggio della molecola in studio ad uno o a pochi soggetti; se dopo la somministrazione non emergono importanti effetti collaterali, viene somministrato ad un altro soggetto o ad un altro gruppo un dosaggio leggermente più alto, si verificherà anche qui la sicurezza e si procede così fino a trovare la dose massima da somministrare per le fasi successive di sviluppo del medicinale.

- Fase II

Se i dati della fase I sono soddisfacenti, vengono progettati uno o più studi di fase II. Scopo di questa fase è capire se la molecola ha un effetto terapeutico sufficiente, tale da giustificare la fase III, con numeri di pazienti maggiori e disegni più complessi; vengono inoltre meglio compresi gli effetti

collaterali e come questi devono essere gestiti; viene infine ottimizzata la dose di trattamento. La fase II è una ricerca interventistica spesso non controllata, anche se alcuni protocolli possono avere un controllo, coinvolge più soggetti rispetto alla fase I e questi sono affetti dalla patologia che il trattamento intende curare, senza altre condizioni patologiche o demografiche che possano alterare l'effetto della terapia.

– Fase III

La fase III rappresenta il vero banco di prova del candidato trattamento. In questa fase, spesso designata come una ricerca interventistica randomizzata e controllata, viene testato il nuovo trattamento con uno o più confronti scelti tra quelli che rappresentano, per il paziente, la migliore strategia. Scopo di questa fase è capire quale trattamento a confronto è migliore per il soggetto; vengono anche qui registrati gli ulteriori effetti collaterali. Il confronto può prevedere anche differenti dosaggi dello stesso trattamento o una nuova via di somministrazione diversa da quella già disponibile. La fase III è complessa, coinvolge tanti soggetti in diversi centri sperimentali e in diversi Stati, e i soggetti sono più rappresentativi della popolazione che andrà ad utilizzare il medicinale quando sarà in commercio (con più patologie concomitanti, più trattamenti farmacologici in corso, differenze di età e di stili di vita, etc.).

– Fase IV

La fase IV è una ricerca condotta quando il farmaco è commercializzato. Scopo della fase IV è comprendere in maniera più approfondita, nel mondo reale, gli effetti avversi e la sicurezza del medicinale, gli eventuali rischi e i benefici a lungo termine, e come agisce il farmaco quando viene utilizzato su soggetti molto diversi tra loro. La fase IV è progettata in autonomia dall'Azienda Farmaceutica proprietaria del brevetto del farmaco oppure può essere richiesta all'Azienda stessa dalle Agenzie Regolatorie nazionali per meglio comprendere il farmaco a seguito, ad esempio, di numerose segnalazioni legate ad eventi avversi. Questa fase della ricerca clinica può anche essere indipendente, promossa da istituti di ricerca anche senza il supporto finanziario dell'Azienda.

Tutte le ricerche interventistiche sono di competenza dei Comitati Etici che ne valutano scientificità ed eticità con un livello di complessità diverso rispetto al tipo di studio. Questa competenza deriva in primis dalla Dichiarazione di Helsinki⁴, il documento di riferimento internazionale sui principi etici per la ricerca biomedica che coinvolge gli esseri umani, inclusa la ricerca su campioni biologici di origine umana e su altri dati identificabili.

Tra tutte le ricerche interventistiche, quella sui medicinali è da sempre la più attenzionata/regolamentata rispetto alle altre ricerche (ad esempio, sui dispositivi medici, sulle tecniche chirurgiche, sugli interventi psico o fisio-terapeutici ecc...).

Questa attenzione particolare del legislatore verso la ricerca interventistica sui medicinali ha sicuramente una causa che possiamo definire "storica", legata ad eventi che hanno avuto un impatto devastante nell'opinione pubblica, come il caso della talidomide⁵, artefice anche della nascita della farmacovigilanza, o lo studio della sifilide di Tuskegee⁶, che ebbe ad oggetto lo studio dell'evoluzione della

⁴ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573415/>

⁶ <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>

sifilide non curata in una popolazione maschile nera tenuta all'oscuro della sperimentazione, con lo scopo di verificare gli effetti della progressione naturale della malattia su un corpo infetto non curato. Oltre alla causa "storica", la ricerca interventistica con farmaco ha un grande impatto in termini economici e di sostenibilità dei sistemi sanitari ed è per questo che gli enti regolatori richiedono alle Aziende Farmaceutiche i più alti livelli di qualità nella conduzione, analisi, presentazione dei dati della ricerca.

3. Il Regolamento 536/14

Il Regolamento 536/14, entrato in vigore il 16 giugno 2014⁷ ma applicato dal 31 gennaio 2022 con la messa in funzione del Clinical Trials Information System (CTIS), introduce diversi aspetti innovativi finalizzati ad ottimizzare l'iter regolatorio della valutazione delle sperimentazioni cliniche, intese come studi clinici sui medicinali, nei quali:

- l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato;
- la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o
- sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Prima del Regolamento sopracitato, la ricerca sperimentale sui medicinali nell'Unione Europea era governata dalla Direttiva europea 2001/20/EC, una fonte del diritto che, per essere ritenuta applicabile negli Stati Membri dell'Unione Europea, necessita di essere recepita nell'ordinamento nazionale⁸. Il recepimento della Direttiva ha portato, negli Stati Membri, ad una regolamentazione disomogenea nella gestione dell'iter regolatorio delle sperimentazioni cliniche, con inevitabili effetti negativi principalmente legati ad un aumento nella complessità dei processi e dei costi di gestione. Questi effetti hanno scatenato una emorragia delle richieste di autorizzazione⁹ delle sperimentazioni cliniche verso altri mercati globali che il regolamento auspica di arrestare attraverso soprattutto:

- l'espressione di un singolo parere a livello dell'Unione Europea per quanto riguarda i documenti che il regolamento identifica come "Parte I": i principali sono il Protocollo, i documenti legati alla qualità del farmaco, la tipologia di sperimentazione clinica, i benefici terapeutici e per la salute pubblica, i rischi e gli inconvenienti per il soggetto, ecc.
- l'espressione di un singolo parere a livello nazionale per quanto riguarda i documenti che il regolamento identifica come "Part II": il consenso informato, la modalità di retribuzione o indennizzo dei soggetti, ecc.

Questi interventi puntano a ridurre le tempistiche di valutazione di una sperimentazione clinica che, qualora autorizzata secondo il regolamento, potrà essere avviata contestualmente negli Stati Membri Coinvolti. L'avvio di uno studio secondo tempistiche certe, che vanno dai 60 ai 106 giorni dalla

⁷ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE

⁸ Art. 288 par. 3, TFUE

⁹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A52012PC0369R%2801%29>

sottomissione, range che dipende dalle eventuali richieste di approfondimenti avanzate dalle Autorità Competenti verso lo sponsor, si ripercuote positivamente a cascata sulla comunità scientifica nell'immediato (è presumibile che l'avvio contestuale della sperimentazione in diversi centri porterà a ridurre notevolmente la durata complessiva delle sperimentazioni per il maggiore tasso di reclutamento dei soggetti e ciò consentirà quindi la produzione dei risultati in un lasso di tempo ridotto) e sulla comunità in generale nel breve/medio periodo (l'acquisizione di nuove conoscenze in minor tempo porterà a ridurre le tempistiche per l'introduzione di nuovi farmaci o altre terapie).

Ulteriori importanti novità introdotte dal Regolamento sono:

- La gestione dell'iter regolatorio attraverso un unico portale europeo, il Clinical Trial Information System (CTIS), destinato:
 - con accesso protetto:
 - alle Autorità Competenti, intese come Autorità Competenti a livello nazionale (l'AIFA per l'Italia), i Comitati Etici, la Commissione Europea ed EMA;
 - agli sponsor, intesi come Organizzazioni commerciali, non commerciali e Accademia
 - con accesso libero al pubblico inteso come pazienti, Professionisti della salute, Associazioni di studi clinici e mass media con l'intenzione favorire maggiore trasparenza nelle informazioni sulle sperimentazioni cliniche;
- La definizione di una nuova fattispecie di ricerca sperimentale, ossia le sperimentazioni a basso livello di intervento (punto 11 della premessa e art.2, punto 2, Comma 3). Sono considerate sperimentazioni a basso livello di intervento quelle che soddisfano queste minime condizioni:
 - i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati;
 - in base al protocollo della sperimentazione clinica,
 - i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o
 - l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e
 - le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato;

Tale tipologia di sperimentazioni cliniche dovrebbe essere soggetta a norme meno severe per quanto riguarda il monitoraggio, i requisiti applicabili al contenuto del fascicolo permanente e la tracciabilità dei medicinali sperimentali.

- L'art. 35 dedicato alle sperimentazioni cliniche in condizioni di emergenza. Dalla lettura dell'articolo è possibile fornire le informazioni dopo la decisione di includere i soggetti nella ricerca se vengono rispettati alcuni requisiti, come:
 - l'urgenza della situazione tale da non consentire di acquisire il consenso preventivo;
 - motivi scientifici adeguati a confermare che la partecipazione alla sperimentazione consentirà di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante;
 - l'impossibilità di informare il soggetto e il rappresentante legale;

- la conferma del ricercatore di non essere a conoscenza di obiezioni del soggetto a partecipare;
- lo stretto legame tra lo studio e la condizione clinica;
- i minimi rischi nella partecipazione del soggetto nella sperimentazione.

Questo articolo supera una lacuna normativa importante della Direttiva e della Legge 211/03, ma alcune incertezze non sono risolte anche dalla lettura congiunta con il Regolamento GDPR. In particolare, non è risolta la possibilità di utilizzare i dati di soggetti che decedono e in questa incertezza è il Comitato Etico a decidere come sia meglio procedere per il bene dei soggetti.

- Gli articoli dal 31 al 35 dedicati alla partecipazione di popolazioni in “condizioni particolari”: soggetti incapaci, minori, in gravidanza o in allattamento. Questi articoli definiscono le condizioni minime alle quali una sperimentazione deve attenersi per garantire la partecipazione di queste popolazioni. Un aspetto innovativo rispetto al precedente quadro normativo è la possibilità di riconoscere rimborsi per le spese e i mancati guadagni del soggetto o del rappresentante legale. Questo aspetto potrebbe agevolare il reclutamento dei soggetti;
- Il risarcimento del danno (art. 76) viene garantito dall’esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto causa della partecipazione a una sperimentazione clinica sottoforma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi che siano equivalenti, in termini di finalità alla natura e portata del rischio. Per l’Italia nulla cambia al momento rispetto alle disposizioni previste da Decreto Ministeriale 14 luglio 2009 che indica obbligatoria l’assicurazione per tutte le ricerche interventistiche con farmaco.

Per le sole sperimentazioni a basso livello di intervento l’articolo prevede che sia escluso l’uso supplementare di sistemi risarcitori se ogni danno legato all’uso del medicinale in studio, utilizzato conformemente al protocollo della ricerca, è coperto dal sistema di risarcimento già esistente.

- La possibilità di co-sponsorizzare la ricerca (art. 72). Questo articolo supera le condizioni precedenti che richiedevano un rapporto 1:1 tra sperimentazione e promotore. La possibilità di condurre ricerche con più promotori ha diversi vantaggi:
 - Portare a compimento ricerche altrimenti di difficile realizzazione dal punto di vista economico e/o organizzativo, se sostenute da un singolo promotore;
 - Aumentare la capacità di fare networking tra enti pubblici;
 - Regolare diversamente la cooperazione pubblico-privato in ambito di ricerca. La cooperazione ante regolamento configura spesso l’ente pubblico come promotore e l’ente privato, l’azienda farmaceutica proprietaria del brevetto del farmaco, come finanziatore. Con il regolamento sarà possibile definire diversamente i rapporti tra gli attori coinvolti.

Affinché possa realizzarsi la condizione di co-sponsorizzazione la responsabilità della ricerca e sui soggetti coinvolti ricade su tutti i promotori a meno che le competenze e le relative responsabilità siano prestabilite da contratto.

4. I Comitati Etici

I Comitati Etici sono organismi che si occupano di garantire la tutela dei diritti, della salute, e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela. Questa finalità è enunciata nel DM 12 maggio 2006, principale decreto che regola l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento di questi organismi che però non ne limita il numero. Per tale motivo, i Comitati Etici istituiti nell'ambito di una o più strutture sanitarie pubbliche o ad esse equiparate, o negli IRCCS conformemente alla disciplina regionale o delle provincie autonome in materia, hanno raggiunto picchi di 254 a livello nazionale¹⁰.

È possibile identificare nella Legge Balduzzi (L. n. 189/2012) il primo tentativo di riordino dei Comitati Etici sia come numero sia come funzioni. La norma, oltre a centralizzare il ruolo di autorità competente in AIFA per le sperimentazioni cliniche, ha limitato infatti l'istituzione dei Comitati Etici sulla base del rispetto del parametro di un Comitato Etico per milione di abitanti ad esclusione degli IRCCS, che hanno potuto istituire un Comitato Etico per struttura, senza rispettare il parametro indicato. Oltre al numero dei Comitati Etici, la Legge ha confermato le competenze degli organismi non solo nella valutazione delle sperimentazioni cliniche ma anche per ogni altra questione sull'uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull'impiego di procedure chirurgiche e cliniche o sugli studi di prodotti alimentari sull'uomo. Ulteriori indirizzi sulla composizione e il funzionamento dei Comitati Etici sono stati forniti con il Decreto 8 febbraio 2013 che ha portato le regioni a limitare a 90 il numero dei Comitati Etici nazionali. Né il DM 12 maggio 2006 né la Legge Balduzzi hanno rivisto l'iter regolatorio degli studi che, nel caso di uno studio multicentrico nazionale, prevede brevemente queste responsabilità per il Promotore (Azienda Farmaceutica, Ospedale, IRCCS ecc...):

- l'identificazione dei centri sperimentali e dei competenti Comitati Etici;
- l'identificazione, tra i centri sperimentali, del centro di coordinamento nazionale per il quale il Comitato Etico competente è chiamato ad esprimere il parere nazionale (parere unico);
- la definizione documentale per la sottomissione della ricerca attraverso l'Osservatorio Nazionale per le Sperimentazioni Cliniche (OsSC), una piattaforma AIFA;
- l'invio in altra forma (cartacea, CD ecc...) della documentazione della sperimentazione ad ogni Comitato Etico coinvolto;
- la definizione degli eventuali riscontri ai pareri di AIFA e dei Comitati Etici coinvolti.

L'iter si conclude positivamente se:

- AIFA esprime parere positivo
- Il parere unico è positivo.

In questo caso lo studio è autorizzato a livello nazionale e potrà partire nel centro coordinatore e in tutti gli altri centri sperimentali per i quali il competente Comitato Etico ha accettato il parere unico. Il recente regolamento ha annullato questa frammentazione di opinioni, indicando la necessità di definire un unico parere nazionale, costituito per l'Italia dall'opinione di AIFA e da quella dell'unico Comitato Etico Territoriale.

La Legge Lorenzin (3/2018) rappresenta il primo atto con il quale la Camera dei deputati e il Senato della Repubblica hanno conferito le deleghe al Governo sulla base delle disposizioni del regolamento.

¹⁰ <https://www.aifa.gov.it/-/9-rapporto-nazionale-sulla-sperimentazione-clinica-dei-medicinali-in-italia-2010>

Nella legge, sono previste deleghe in ambito delle sperimentazioni cliniche e in materia specifica per l'assetto dei Comitati Etici sul territorio nazionale che sarebbero dovute confluire in uno o più decreti legislativi entro pochi mesi dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Legge 3/2018.

Molti aspetti voluti dalla Legge sono ancora attesi di risposta e una *timeline* è un utile strumento per comprendere che cosa si sia generato dopo la pubblicazione della Legge 3/2018.

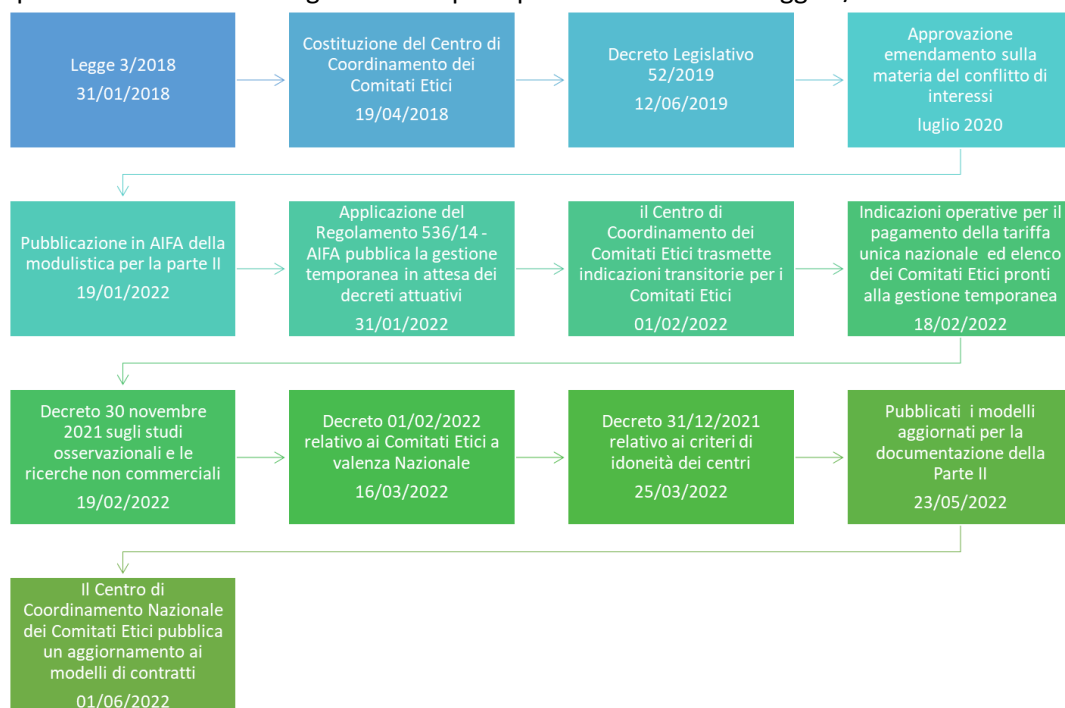


Figura1 - Timeline delle novità a partire dalla Legge 3/2018

Le tappe fondamentali di questa evoluzione normativa sono le seguenti:

- Il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici – CCNCE, istituito presso AIFA con lo scopo di coordinare le attività dei Comitati Etici e fornire strumenti comuni per ottimizzare il lavoro di questi organismi. Il decreto che ne ha costituito la creazione è stato fortemente criticato dai vari stakeholder della ricerca, soprattutto per le scarse risorse fornite al CCNCE che ne fanno perlopiù un passivo osservatore delle dinamiche importanti gestite in altri tavoli come quello ministeriale e di AIFA;
- La gestione temporanea della ricerca interventistica con farmaco nell'attesa dei decreti attuativi della Legge 3/2018. L'AIFA, a causa dei ritardi del legislatore nel portare a compimento le disposizioni della Legge 3/2018, ha pubblicato la "Proposta operativa di gestione temporanea delle sperimentazioni secondo regolamento 536/2014 nelle more della piena attuazione dei dm di riordino dei ce e tariffa unica" e il documento "Pagamento della tariffa unica nella fase di gestione temporanea delle sperimentazioni"¹¹. Con il primo documento AIFA punta ad un coordinamento con i Comitati Etici individuati dalle Regioni tra quelli disponibili a valutare, su base volontaria, le domande di sperimentazioni presentate secondo il regolamento. I Comitati Etici individuati sono

¹¹ <https://www.aifa.gov.it/regolamento-europeo-sperimentazioni-cliniche>

attivati sul portale da AIFA dopo la partecipazione dei referenti ad un percorso formativo proposto dalla stessa AIFA. Il Comitato Etico incaricato della valutazione nel ruolo di Comitato Etico unico nazionale viene individuato o dal promotore o da AIFA tra quelli dei centri non coinvolti dalla sperimentazione stesse.

- Il Decreto Legislativo 52/2019, che ha modificato alcune delle norme più importanti della ricerca con l'intento di rispondere alle scadenze legislative imposte dalla Legge 3/2018 ma che in realtà ha procrastinato ulteriormente le tempistiche attuative dei temi più rilevanti della Legge.
- Il decreto 30 novembre 2021 per gli studi non commerciali, il trasferimento della proprietà dei dati e la ricerca osservazionale con farmaco, che ha abrogato la precedente normativa sul tema della ricerca non profit (DM 17 dicembre 2004). Questo decreto si applica alle sperimentazioni cliniche non a fini commerciali ovvero senza scopo di lucro, alle sperimentazioni a basso livello di intervento e agli studi osservazioni con farmaco. Definisce le caratteristiche minime necessarie per considerare non commerciale una sperimentazione clinica e fornisce il dettaglio delle agevolazioni e la copertura delle spese previste, in particolare fornisce le seguenti indicazioni:
 - gli studi non commerciali non sono tenuti al pagamento degli oneri economici ad AIFA e al Comitato Etico;
 - le spese per i medicinali utilizzati secondo le indicazioni d'uso autorizzate e per indicazioni a carico del SSN sono sostenute da quest'ultimo, fatti salvi i casi di fornitura gratuita;
 - le eventuali spese aggiuntive previste, comprese per i medicinali, possono gravare su vari fondi creati secondo le indicazioni della norma.

Il decreto sugli studi non commerciali consente inoltre di valutare forme assicurative diverse da quelle ad hoc per tutte le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, estendendo le previsioni previste dal Regolamento con l'art.76 che limitano la possibilità alle sole sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento (si veda sopra).

Un altro aspetto trattato dal decreto è la possibilità, per i promotori di ricerca non commerciale, di cedere i dati e i risultati della sperimentazione ai soli fini registrativi. Questa possibilità, complessa dal punto di vista attuativo, traccia una strada del tutto nuova con l'intento di governare una pratica non oggetto finora di regolamentazione.

Rispetto agli studi osservazionali il decreto fornisce poche informazioni:

- informa della disponibilità del Registro studi Osservazionali, in realtà non ancora operativo;
- indica come necessario il parere di un unico comitato etico anche per le ricerche osservazionali farmacologiche, in linea con quanto previsto per le sperimentazioni cliniche;
- rimanda ad una linea guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci ancora non disponibile.

Molti dei restanti temi previsti dalla Legge 3/2018 non sono stati affrontati, tra cui i criteri di idoneità dei centri, la ridefinizione del numero dei Comitati Etici, la tariffa unica. Questa incertezza si traduce in una difficile organizzazione dei processi da parte degli organismi coinvolti.

5. I punti di attenzione da considerare per mantenere l'etica come protagonista dei pareri dei Comitati.

Le Leggi, i Regolamenti e le Norme sono strumenti essenziali per garantire le attività dei Comitati Etici e più in generale il procedere della ricerca clinica, l'adattamento dell'assistenza sanitaria alle migliori evidenze scientifiche disponibili e il conseguente miglioramento dello stato di salute della popolazione. Come già accennato, la loro applicazione richiede sforzi importanti per evitare di far prevalere la tutela del Comitato Etico e dei Centri sperimentali rispetto all'interesse del paziente e di tutta la popolazione che potrà giovare delle conoscenze acquisite con la ricerca stessa.

La composizione dei Comitati Etici e il ruolo chiave di supporto delle segreterie tecnico-scientifiche consentono di giungere a una valutazione degli studi presentati con attenzione sia agli aspetti procedurali sia all'opportunità della specifica ricerca dal punto di vista scientifico e clinico. La composizione dei Comitati Etici, infatti, comprende diversi esperti clinici di aree mediche più frequentemente oggetto di studio (es. cardiologo, oncologo, neurologo), esperti di bioetica e legali, rappresentanti delle direzioni sanitarie e delle professioni sanitarie, rappresentanti delle associazioni di pazienti, oltre a esperti in specifici aspetti della ricerca clinica, quali genetista, farmacologo e pediatra. Proprio questa pluralità di competenze e sensibilità è alla base di un parere articolato, che tiene soprattutto conto di:

- rilevanza del quesito di ricerca (gravità della condizione clinica, assenza di trattamenti che colmano tutte le esigenze terapeutiche e lacune di evidenze),
- coerenza del disegno di ricerca con il quesito stesso,
- fattibilità dello studio,
- protezione del paziente che partecipa alla sperimentazione,
- rispetto delle aspettative del paziente sul miglioramento delle cure disponibili.

L'attività valutativa dei componenti del Comitato Etico si inserisce in un processo più ampio di presa in carico delle richieste di parere, di verifica della effettiva completezza documentale e di coerenza della stessa rispetto alla tipologia di studio presentato, di dialogo con i richiedenti il parere (promotori e sperimentatori). Tale processo viene svolto dalle segreterie tecnico-scientifiche. La riduzione progressiva del numero di Comitati Etici in Italia (vedi sopra) comporta un aggravio rilevante delle attività delle segreterie e dei componenti dei Comitati Etici, che richiede frequenti adattamenti organizzativi.

L'attività dei Comitati è costellata di dilemmi etici, che possono talvolta trovare soluzione apportando modifiche al disegno di studio, oppure arricchendo l'informazione al paziente per renderlo consapevole di tutti i passaggi dello studio e i percorsi di cura che gli verrebbero offerti se non partecipasse allo stesso. Un esempio che si presenta di frequente è rappresentato dalla presenza di un braccio placebo nonostante esistano terapie standard in pratica clinica per quella specifica diagnosi di malattia (includendo lo stadio e le alternative terapie già intraprese). In queste circostanze, si può chiedere al promotore di modificare il disegno sostituendo il placebo con un controllo attivo, oppure, in caso di più coorti previste, escludendo le coorti dei pazienti che non hanno ancora avuto accesso alle alternative terapeutiche raccomandate. In alcuni casi selezionati, invece, potrebbe essere accettabile il placebo nonostante la presenza di terapie standard non ancora utilizzate, se la malattia non è a grave o a rapida progressione e se sono previsti adeguati criteri di stretto monitoraggio e rapida uscita dallo studio in caso di peggioramento, con somministrazione di *rescue therapy*.

Nel caso appena citato, e in molte altre circostanze non completamente coerenti con la normativa e la sostenibilità scientifica, è possibile gestire il dilemma etico esplicitando maggiormente nell'informativa al paziente che cosa le/gli si chiede di accettare entrando a far parte dello studio. Ciò implica la presenza di consensi e assunzione di responsabilità multipli, in particolare: (A) consenso a partecipare allo studio, consenso all'analisi dei propri dati clinici e demografici, consenso all'analisi dei dati genetici per uno studio aggiuntivo (che spesso deve includere anche la scelta di conoscere o meno informazioni che emergessero sulla presenza o predisposizione a malattie anche differenti da quelle in studio, detti "risultati incidentali"), consenso ad essere ricontattati nel caso di studi successivi su analogia tematica; (B) assunzione di responsabilità rispetto alla contracccezione, all'esclusione di alcuni comportamenti (es. assunzione di cibi specifici o alcool, attività a rischio di trauma) o all'uso di medicinali aggiuntivi, consapevolezza dell'esistenza di alcune alternative terapeutiche di efficacia limitata (o ancora non ben definita) che non saranno proposte in caso di partecipazione allo studio, ecc... Se non strettamente necessario per l'obiettivo primario dello studio, solo i consensi alla partecipazione allo studio e all'analisi dei propri dati clinici e demografici dovrebbero essere obbligatori.

Un altro dilemma etico da non trascurare è rappresentato dalla ricerca clinica in soggetti vulnerabili, con la tipologia estrema della sperimentazione in emergenza e in pazienti incoscienti. Tale ricerca potrebbe essere svolta in rarissime circostanze ai sensi del Regolamento 536/14, art. 35, che inserisce tra i criteri da rispettare: «[...]la partecipazione alla sperimentazione consentirà di recare al soggetto un beneficio diretto clinicamente rilevante». I risultati di questa tipologia di studi potrebbero avere riscontri molto importanti per nuovi approcci diagnostici e terapeutici nello specifico contesto clinico, tuttavia il vincolo che la partecipazione debba avere una presunta utilità per il soggetto incluso nello studio limita ampiamente l'accettabilità, soprattutto quando si tratta di studi diagnostici, nei quali il paziente partecipante non ha in effetti alcun vantaggio dall'inclusione nello studio, in quanto si tratta di studi di validazione, dove il riferimento del clinico per le decisioni di trattamento nel paziente rimane la diagnostica già inserita nella pratica clinica.

6. Conclusioni

L'attività dei Comitati Etici in Italia è definita da normative molto stringenti, che da una parte guidano la definizione dei pareri e la relativa omogeneità degli stessi tra Comitati Etici diversi, dall'altra rischiano di limitare la completa valutazione dell'eticità della ricerca, applicando un principio di proporzionalità tra rilevanza del quesito di ricerca e responsabilità nella tutela dei pazienti da parte dei ricercatori, delle Aziende sanitarie che li ospitano e del Comitato Etico, compresa la protezione del dato personale. L'applicazione del Regolamento 536/14, che si applica solo agli studi interventistici con farmaco, richiede ai Comitati Etici tempi molto brevi per la definizione dei pareri, moduli molto specifici per esprimerli e limitata possibilità di condividerli con AIFA e con gli altri Paesi coinvolti nel parere. Senza dubbio questa modifica procedurale accelererà l'approvazione degli studi, ma occorrerà monitorare attentamente sugli studi approvati durante il loro svolgimento, per verificare che i principi della ricerca clinica siano effettivamente rispettati (quesito rilevante, disegno coerente, fattibilità, protezione del paziente, rispetto delle sue aspettative di miglioramento delle cure).