

L'impiego di terzi fornitori di servizi, cosiddetti "vendor", nel contesto di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano

Stefano Buzi*

THE USE OF THIRD-PARTY SERVICE PROVIDERS, SO-CALLED VENDORS, IN THE CONTEXT OF CLINICAL TRIALS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE

ABSTRACT: The essay aims to investigate the legitimacy of the employment of third-party service providers within clinical trials on medicinal products for human use. Through a constant referral to the current legal framework, and also thanks to the experience developed during the Covid-19 pandemic, two critical profiles of particular note will be examined, and some insights on the investigator's liability will be provided. To the outcome, a de iure condendo solution to the arisen criticalities will be suggested, also in order to enhance the potential offered by the shared care planning model.

KEYWORDS: Clinical trials; medicinal products; vendor; contract; liability

ABSTRACT: Il presente contributo intende indagare la legittimità dell'impiego, per le attività compiute durante la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, di terzi fornitori di servizi. Attraverso il costante riferimento al contesto normativo, e anche grazie all'esperienza maturata durante la pandemia da Covid-19, si esamineranno due profili critici di particolare rilievo, e si provvederà a fornire degli spunti in materia di responsabilità civile dello sperimentatore. All'esito, si proporrà una soluzione de iure condendo alle criticità riscontrate, ove l'impiego dei vendor si lega alla programmazione della sperimentazione, in guisa anche da valorizzare le potenzialità offerte dalla pianificazione condivisa delle cure.

PAROLE CHIAVE: Sperimentazione clinica; medicinali; vendor; appalto; responsabilità

SOMMARIO: 1. Introduzione – 2. Del legittimo impiego dei "vendor" all'interno delle sperimentazioni cliniche – 2.1. Il profilo sostanziale – 2.1.1. (segue) Primo profilo critico: l'idoneità del sito – 2.1.2. (segue) Seconda criticità: i vincoli di programmazione e l'idoneità del sito – 2.2. Il contesto emergenziale e l'impiego dei vendor come contratto di appalto – 2.3. Sui profili di responsabilità in carico allo sperimentatore – 3. Conclusioni.

* Dottorando di ricerca in "Diritti, Persona, Innovazione e Mercato", Dipartimento di Giurisprudenza, Università degli Studi di Brescia. Mail: stefano.buzi@unibs.it. Contributo sottoposto a doppio referaggio anonimo.

1. Introduzione

L'approvazione del Regolamento UE n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica¹ di medicinali per uso umano è stato salutato da più parti con favore², quale normativa definitivamente tesa a superare le criticità prodotte dalla precedente Di-

¹ Ai sensi dell'art. 2, par. 2 n. 2 Reg. UE 536/2014: «uno studio clinico che soddisfa una delle seguenti condizioni: a) l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica è decisa anticipatamente e non rientra nella normale pratica clinica dello Stato membro interessato; b) la decisione di prescrivere i medicinali sperimentali e la decisione di includere il soggetto nello studio clinico sono prese nello stesso momento; o c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica». In via generale, sull'argomento, v. F. MANTOVANO, *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, Padova, 1974; A.G. SPAGNOLO, E. SGRECCIA (a cura di), *Lineamenti di etica della sperimentazione clinica: fondamenti storici, epistemologici, metodologici ed etico-normativi della sperimentazione clinica*, Vita e pensiero, Milano, 1994; P. BERTRAM, J. DESOND, P. STUART, *La sperimentazione clinica: principi fondamentali*, Roma, 1999; A. LORETI BEGHÉ, L. MARINI, *La tutela della persona umana nella sperimentazione clinica dei farmaci ed il ruolo dei Comitati Etici tra regole internazionali, disciplina comunitaria e normativa italiana*, in *Rivista internazionale dei diritti dell'uomo*, 1999, 671; C. BUCCELLI, *Implicazioni medico-legali della sperimentazione clinica nell'uomo*, in *Medicina Legale Quaderni Camerti*, 2, 2000, 173.; F. GIUNTA, *Lo Statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, in *Diritto pubblico*, 2002, 623; A. DEL NEVO, *Sperimentazione clinica*, in P. CENDON (a cura di), *I nuovi contratti nella prassi civile e commerciale*, III, Torino, 2004, 3; G. DEL VECCHIO, *La ricerca scientifica al vaglio dei comitati etici*, Milano, 2007; 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; R. MINACORI, D. SACCHINI, M. CICERONE, N. COMARETTO, *L'etica della sperimentazione sull'uomo dal processo di Norimberga ai comitati di etica*, in *Medicina e morale*, 2010, 917; W. GASPARRI, *Libertà di scienza, ricerca biomedica e comitati etici. L'organizzazione amministrativa della sperimentazione clinica dei farmaci*, in *Diritto pubblico*, 2012, 501; L. EUSEBI, "Focus": *problematiche della sperimentazione in ambito medico*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 2015, 97; C. BUCCELLI (a cura di), *Aspetti etici della sperimentazione biomedica. Evoluzione, criticità, prospettive*, Napoli, 2015; C. PAONESSA, *La sperimentazione clinica tra "chances" terapeutiche, libertà di ricerca scientifica e responsabilità penale*, *ivi*, 109; R. MASONI, *La sperimentazione di terapie innovative: la ricostruzione del quadro normativo*, in *Diritto di famiglia e delle persone*, 2019, 968; I.M.V. SZANISZLÓ, *Note sugli aspetti etici delle sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci (anche in tempo di Covid 19)*, in *Oikonomia*, 3, 2020, 17; e AA.VV., *Trends of Phase I Clinical Trials in the Latest Ten Years across Five European Countries*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19, 21, 14023.

² 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. Per un commento sul contenuto del Regolamento, senza pretese di esaustività, v. A. DE VICO, *Alcune osservazioni sul Regolamento Europeo n. 536/2014 sui Clinical Trials*, in *Filodiritto*, 7 settembre 2015; L. CHIEFFI, *Per una disciplina uniforme a livello europeo della sperimentazione clinica*, in *Revista Bioderecho.es*, 4, 2016, 1; M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi dell'UE*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2016, 702; L. FIERRO, *L'UE verso la mondializzazione della sperimentazione clinica. Dalla semplificazione delle procedure ai diritti degli arruolati*, *ivi*, 2016, 971; C. BUCCELLI, *Il ruolo dei comitati etici territoriali nella sperimentazione clinica*, *ivi*, 2017, 431; C. CASELLA, C. BUCCELLI, M. NIOLA, P. DI LORENZO, *Natura giuridica, responsabilità e futuro dei Comitati Etici Territoriali per la sperimentazione clinica nel quadro del Regolamento U.E. 536/2014*, *ivi*, 2020, 39; A. CIONI, *La corsa al vaccino contro il Covid-19. Qualche considerazione fra requisiti per l'autorizzazione e regole di responsabilità*, *ivi*, 2020, 2017; A. PARZIALE, *La riforma italiana dei Comitati etici nel contesto europeo: sfide, opportunità e spunti comparatistici*, *ivi*, 2023, 103; M. FASAN, *Il Regolamento UE n. 536/2014: la disciplina della sperimentazione clinica tra uniformità e differenziazione*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 2, 2017, 187; e M. FASAN, C.M. REALE, *Genere e sperimentazioni cliniche. Il Regolamento (UE) n. 536/2014, un'occasione mancata?*, *ivi*, 4, 2022, 251;

rettiva 2001/20/CE³. L'applicabilità diretta, propria dello strumento regolamentare, insieme alla semplificazione dell'*iter* di presentazione della domanda⁴, il contingentamento dei tempi di valutazione della medesima⁵ e la creazione di un unico portale e banca dati eurounitari⁶ hanno infatti inteso sopperire alle complicazioni procedurali generate dalla frammentazione tra discipline nazionali, inevitabile sintomo del recepimento domestico dell'abrogata direttiva⁷.

La realizzazione delle misure necessarie a rendere operativo il regolamento, tuttavia, è andata ben al di là delle aspettative prospettate dal legislatore europeo, sì che dall'entrata in vigore del 16 giugno 2016 si è dovuto attendere fino 31 gennaio 2022 per la piena applicazione⁸.

Come si vedrà⁹, il regolamento riflette una concezione "tradizionale" della sperimentazione, quale studio clinico¹⁰ che viene condotto interamente all'interno di idonee strutture, denominate siti sperimentali, e che ruota attorno a tre figure principali: il promotore (cd. *sponsor*)¹¹, lo sperimentatore

³ Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. Per un'analisi v. C. RICCI, *La "visibilità" del conflitto d'interesse nella sperimentazione farmaceutica*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 2015, 421; e R. MASONI, *La sperimentazione di terapie innovative: la ricostruzione del quadro normativo*, in *Diritto di famiglia e delle persone*, 2019, 968. La Direttiva unionale è stata recepita in Italia dal D.lgs. 24 giugno 2003, n. 211 (Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico), su cui v. M. BARNI, *Il conflitto di interesse: dalla soggezione alla responsabilità medica*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 1, 2007, 43; C. RICCI, *La "visibilità" del conflitto d'interesse nella sperimentazione farmaceutica*, *ivi*, 2, 2015, 421; L. NIVARRA, *Autonomia (bio)giuridica e tutela della persona*, in *Europa e diritto privato*, 2009, 719; ed E. GIACOBBE, *Autodeterminazione, famiglie e diritto privato*, in *Diritto di famiglia e delle persone*, 2010, 297.

⁴ Capo II, Reg. UE 536/2014.

⁵ *Ibidem*.

⁶ Capo XIV, Reg. UE 536/2014.

⁷ Ciò nondimeno, sottolinea M. FASAN, *Il Regolamento UE n. 536/2014*, cit., 192, come tuttora permangano «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 prevalenza di interessi commerciali spesso minaccia la trasparenza dei risultati ottenuti, la loro diffusione e il corretto svolgimento delle procedure».

⁸ Oltre due anni e mezzo, dunque, dalla data ultima prevista per la vigenza delle disposizioni transitorie di cui all'art. 98, Reg. UE 536/2014 cit., prevista per il 28 maggio 2019.

⁹ V. infra, sub Par. 2.1.1. e 2.1.2.

¹⁰ Ai sensi dell'art. 2, par. 2, n. 1) Reg. UE 536/2014: «qualsiasi indagine effettuata in relazione a soggetti umani volta a: a) scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali; b) identificare eventuali reazioni avverse di uno o più medicinali; oppure c) studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione di uno o più medicinali, al fine di accertare la sicurezza e/o l'efficacia di tali medicinali».

¹¹ Ai sensi dell'art. 2, par. 2, n. 14 Reg. UE 536/2014: «una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento». Quest'ultimo è tendenzialmente una casa farmaceutica, ancorché la figura di promotore e sperimentatore possano coincidere (cfr. art. 71, par. 3 Reg. UE 536/2014). È sempre M. FASAN, *Il Regolamento UE n. 536/2014*, cit., 195, a sottolineare la componente economica sottesa alle attività in esame: «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

(cd. *investigator*)¹² e i soggetti arruolati¹³. Nelle more, tuttavia, della disciplina transitoria, e grazie anche alla continua evoluzione delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICTs), si è andato affermando un fenomeno capace di estendere la sperimentazione al di fuori dei siti, che prende il nome di "decentralizzazione"¹⁴. Tale fenomeno è comprensivo sia dell'impiego di strumenti afferenti al mondo della telemedicina¹⁵, quali diari elettronici, dispositivi indossabili (ad esempio gli *smartwatch*), colloqui telefonici ovvero telematici¹⁶, sia dell'impiego di terzi fornitori di servizi, altresì detti *vendor*, per lo svolgimento delle attività di sperimentazione. Più precisamente, si tratta di personale specializzato, spesso con qualifica di infermiere, cui possono essere affidate attività quali, a titolo esemplificativo: «la consegna del medicinale sperimentale, l'effettuazione di procedure previste dal protocollo di studio direttamente al domicilio del partecipante, o [...] specifici compiti»¹⁷. Ciò avviene, generalmente¹⁸, su iniziativa del promotore, che "fornisce" i *vendor*, di concerto con lo sperimentatore.

I *vendor*, dunque, rappresentano una figura emblematica di decentralizzazione, che si pone in conflitto con i canoni fissati dal Regolamento 536/2014 sia rispetto allo spazio delineato per la sperimentazione, esteso al di là del sito, sia rispetto ai soggetti deputati a prendervi parte, aggiungendosi il *vendor* a promotore, sperimentatore e pazienti.

Tale conflitto ha fatto sì che, per lungo tempo, le richieste di impiego di terzi fornitori di servizi ricevessero un sostanziale diniego da parte dei Comitati etici competenti¹⁹, titolati ora²⁰ come allora²¹

produzione di nuovi farmaci seguendo un obiettivo preciso: ricavare, secondo un'attenta logica di mercato, un profitto dalla realizzazione del nuovo prodotto».

¹² Ai sensi dell'art. 2, par. 2, n. 15 Reg. UE 536/2014: «una persona responsabile della conduzione di una sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica».

¹³ Ai sensi dell'art. 2, par. 2, n. 17 Reg. UE 536/2014: «una persona che partecipa a una sperimentazione clinica o come destinataria del medicinale sperimentale o come controllo».

¹⁴ *EU Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials*, 2022, 4: «Clinical trials on Investigational Medicinal Products (IMPs) are increasingly using procedures conducted outside the traditional 'clinical trial site', a concept usually referred to as decentralisation».

¹⁵ Min. Salute, Telemedicina. *Linee di indirizzo nazionali*, 2014, 10: «[p]er telemedicina si intende una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località».

¹⁶ *EU Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials*, 2022, 5: «Clinical trials with medicinal products have already adopted many decentralised elements such as electronic diaries, wearables, phone calls and online appointments».

¹⁷ AIFA, determina 4 agosto 2024, n. 424, *Linea guida in materia di semplificazione regolatoria ed elementi di decentralizzazione ai fini della conduzione di sperimentazioni cliniche dei medicinali in conformità al regolamento (UE) n.536/2014*, 3.

¹⁸ *Ibidem*. La determina AIFA citata, infatti, afferma che la messa a disposizione dei terzi fornitori di servizi "può" essere compiuta dal promotore, ma anche tramite contratti di affidamento da parte dei siti sperimentali, «in base ai medesimi criteri previsti per il promotore».

¹⁹ Sulla natura giuridica dei Comitati Etici come "Enti di diritto privato che svolgono pubbliche funzioni" v. C. CASELLA, C. BUCCELLI, M. NIOLA, P. DI LORENZO, *op. cit.*, 39 ss., ove pure si assimilano i pareri emanati da tali Comitati a veri e propri provvedimenti amministrativi, e si ragiona dei profili di responsabilità penale, civile ed amministrativa in capo ai componenti del Comitato. Rispetto alla responsabilità amministrativa, viene asserito che «l'illegittimo esercizio dell'attività dei Comitati Etici o l'inosservanza del termine di conclusione del procedimento non sono sufficienti a giustificare la responsabilità dei componenti degli Organismi in parola,

all'emissione di un parere preventivo. Motivo principale della ritrosia così manifestata era quello di evitare indebite ingerenze dello *sponsor* nell'attività dello sperimentatore. Una ragione ritenuta prevalente rispetto alla potenziale incapacità del sito di "fornire o sostenere" compiti che «necessitano di competenze specifiche o risorse aggiuntive», tali da pregiudicare – del pari potenzialmente – l'accesso di parte della popolazione alla sperimentazione²². Si è di fronte, cioè, anzitutto ad una ragione di natura clinica, che rende precario o comunque difficile il normale svolgimento della sperimentazione nelle strutture sanitarie individuate come sito sperimentale. L'esempio più evidente in tal senso, e che si assume ai fini della presente trattazione, è rappresentato dalla condizione di terminalità o cronicità del paziente. A ciò si aggiunge un profilo di carattere economico-logistico, determinato dalla eventuale scarsità delle risorse in capo allo sperimentatore pubblico, che può trovarsi nell'incapacità di soddisfare le esigenze dell'ammalato, cui fa da contraltare la maggiore disponibilità finanziaria dello *sponsor*. Da ultimo, un aspetto strettamente connesso a quello appena esaminato, di tipo sia economico-logistico sia clinico: è evidente che, a parità di pazienti arruolati, la gestione che non ricada interamente sullo sperimentatore, ma sia in parte delegata al *vendor*, restituirà al primo

potendosi pervenire al ristoro dei nocuenti provocati soltanto se il loro operato o il mancato esercizio dello stesso abbia determinato (colposamente o dolosamente), ai sensi dell' art. 30 del Codice del processo amministrativo, un "danno ingiusto", ovvero la lesione o addirittura la morte di un partecipante alla sperimentazione». Con riguardo, invece, ai profili di responsabilità civile e penale, una distinzione viene compiuta tra la fase di avvio della sperimentazione e quella di sua esecuzione: «Nel primo caso, sul Comitato Etico graverebbe soltanto un dovere di diligenza nella valutazione del protocollo. In particolare, stante la personalità della responsabilità penale, secondo l'orientamento in parola, l'eventuale erroneità del parere emesso dal Comitato Etico non coinvolgerebbe indistintamente tutti i suoi componenti, imponendo di valutare le singole responsabilità in ragione delle rispettive competenze. Conseguentemente, si ritiene esclusa la responsabilità sia dei membri del Comitato che non hanno espresso un voto favorevole all'approvazione del protocollo, sia di coloro che, avendo votato a favore, sono privi della specifica professionalità e delle conoscenze tecniche per pronunciarsi, anche solo in termini di plausibilità, sullo studio clinico. Alle medesime conclusioni si perviene anche con riferimento alla fase esecutiva della sperimentazione, là dove, informato dallo sperimentatore del venir meno delle condizioni che legittimano lo studio clinico, il Comitato Etico ne consenta la prosecuzione, esponendo a rischio la salute dei pazienti». Cfr. anche C. VIDETTA, *I Comitati Etici nel sistema sanitario*, in R. FERRARA (a cura di), *Salute e sanità*, Milano, 2010, 549; ed E. FURLAN, *Comitati etici in sanità. Storia, funzioni, questioni filosofiche*, Milano, 2015.

²⁰ Art. 7, par. 1 lett. e) e f) Reg. UE 536/2014. Invero, il considerando 18 del Regolamento citato ha rimesso agli Stati membri l'individuazione del "organismo o degli organismi" ritenuti più idonei a compiere le valutazioni della Parte II della domanda di autorizzazione, così sollevando un acceso dibattito sulla potenziale perdita di centralità – se non di "azzeramento" – delle funzioni dei Comitati etici territoriali, come sottolineato in particolare da C. CASELLA, C. BUCELLI, M. NIOLA, P. DI LORENZO, *op. cit.*, 39 ss. Tale dibattito si è risolto, come pure evidenziato dai medesimi autori, con l'istituzione di un Centro di Coordinamento nazionale e il ridimensionamento numerico dei Comitati (da novantacinque a quaranta), ad opera della legge-delega del 11 gennaio 2018, n. 3 (Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie), e dei provvedimenti normativi e ministeriali ad essa successivi: v., in particolare, il D.lgs. 14 maggio 2019, n. 52 (Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'art. 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3); il D.M. Salute 27 maggio 2021 (Ricostituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici) e il D.M. Salute 26 gennaio 2023 (Individuazione di quaranta comitati etici territoriali).

²¹ Ai sensi dell'art. 6, par. 3 lett. d) Dir. 2001/20/CE.

²² AIFA, determina 4 agosto 2024, n. 424, 3.

una maggiore disponibilità di tempo per compiere altre attività connesse alla sperimentazione. Quest'ultimo è il profilo maggiormente problematico, poiché cela il rischio di un utilizzo dei *vendor* ispirato a ragioni di mera comodità dello sperimentatore, e non alla citate – e potenziali – difficoltà del sito di rispondere con le proprie risorse alle esigenze dei pazienti arruolati.

Con l'arrivo della pandemia da Covid-19, la menzionata paura di ingerenze dello *sponsor* nell'attività sperimentale è divenuta argomento recessivo rispetto all'esigenza di fare fronte ai vincoli della quarantena e dell'isolamento, laddove attivati sui pazienti arruolati, dell'affollamento dei presidi ospedalieri, il cui accesso da parte degli ammalati è stato contingentato, oltreché della necessaria tutela della salute degli operatori sanitari²³.

L'inevitabile apertura che ne è derivata, all'esito della conclusione della parentesi pandemica, è dimostrata dalla volontà di individuare le condizioni che consentano di usufruire dell'operato dei *vendor* a prescindere da contesti emergenziali e pur in assenza di chiare previsioni normative²⁴. Obiettivo del presente contributo è, pertanto, proprio quello di indagare la legittimità dell'impiego dei *vendor* nel contesto giuridico attuale, nonché di prospettare, in caso di esito positivo del primo piano di analisi, il titolo alla base del quale lo sperimentatore dovrebbe eventualmente rispondere dell'operato dei *vendor*.

2. Del legittimo impiego dei “vendor” all'interno delle sperimentazioni cliniche

2.1. Il profilo sostanziale

L'attuale quadro normativo in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano non pare contemplare l'ipotesi in cui le attività sanitarie da compiere possano essere “esternalizzate” nei termini già anticipati. Ciò, peraltro, a prescindere dal fatto che tale soluzione discenda o meno da un'iniziativa diretta del promotore.

La disciplina del Reg. UE 536/2014 in larga parte recepisce le *ICH Guidelines for Good clinical practice* (E6-R2, attualmente in vigore), tanto da suggerirne anche un'attitudine integrativa delle proprie disposizioni²⁵. Tali linee guida (e, di riflesso, il Reg. UE cit.) appaiono orientate ad assicurare la maggiore trasparenza e solidità possibile della sperimentazione clinica, attraverso una rigorosa suddivisione dei compiti e delle responsabilità di ciascun componente, ognuno vincolato all'osservanza di uno specifico protocollo²⁶. D'altra parte, quest'ultimo è soggetto ad autorizzazione da parte dell'autorità territorialmente competente e si segnala per la rigidità del proprio contenuto, sì che del suo rilievo centrale (anche in termini di vincolatività per gli operatori) non può dubitarsi. D'altra parte, se l'obiettivo che accomuna tutti gli attori della sperimentazione riposa nel «bisogno ineludibile di cono-

²³ Si rimanda in via solo generale, per il momento, a *European Commission, Guidance on the Management of Clinical Trials during the Covid-19 (Coronavirus) Pandemic* (version 5), 10 February 2022., di cui si tratterà più diffusamente nel prosieguo.

²⁴ *EU Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials*, 2022, 4: «The above context and trend highlight the need to provide further recommendations on the introduction of decentralised elements in the conduct of clinical trials in the EU/EEA, regardless of any health crisis, and in consideration of the currently limited national guidances».

²⁵ Considerando 43; e, soprattutto, art. 47, par. 2 Reg. UE 536/2014.

²⁶ Principle 6 ICH GCP (E6-R2).

scenza, funzionale al progresso della salute»²⁷, esso risulta pur sempre recessivo rispetto alla garanzia della salute e dei diritti dei pazienti arruolati nella sperimentazione, la cui tutela è espressamente sancita come valore preminente rispetto ad ogni altro interesse perseguito tramite la sperimentazione²⁸, tanto nelle linee guida²⁹ come nel regolamento³⁰ citati.

Per ciò che qui rileva, appare ammessa in capo allo sperimentatore principale (*Principal Investigator*, PI) la facoltà di delegare taluni compiti e funzioni riferiti allo svolgimento della sperimentazione clinica, tra cui rientrano anche quelli di raccolta dei campioni e somministrazione dei medicinali sperimentali. Ciò sembra risultare proprio dalla lettura congiunta del Reg. UE 536/2014 e delle linee guida: il primo dedica il solo art. 73 alla figura specifica dello sperimentatore (principale), cui compete "assegnare" compiti ai membri del gruppo di sperimentatori; le linee guida, invece, dedicano un intero capo a tale figura³¹, con diverse disposizioni da cui può desumersi il potere di delega³². In primo luogo, una menzione espressa della facoltà di delega è contemplata dalla norma 4.2.5.: «The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site». La successiva norma 4.2.6. impone "allo sperimentatore o all'istituzione" di garantire l'idonea qualifica dell'individuo o della parte di cui si servono per l'esercizio di compiti e funzioni legati alla sperimentazione, predisponendo altresì adeguate procedure che salvaguardino l'integrità delle attività compiute e dei dati generati. Da ultimo, nel capo più specifico dedicato ai medicinali sperimentali, la norma 4.6.2., con un'espressione sibillina, ossia "laddove ammesso ovvero richiesto", consente allo sperimentatore o all'istituzione di assegnare a un farmacista ovvero ad altro "appropriato individuo" le proprie responsabilità sui medicinali sperimentali utilizzati nel sito.

All'esito della lettura congiunta delle previsioni appena citate, è possibile dunque rilevare, anzitutto, l'assenza di qualsivoglia menzione del promotore, risultando circoscritto il potere di delega al solo sperimentatore, o tutt'al più all'istituzione presso cui si svolge la sperimentazione. Secondariamente, l'esercizio di tale potere di delega si accompagna a pregnanti doveri di verifica delle capacità del delegato e di supervisione sul suo operato, che sembra in ogni caso essere vincolato a funzioni e compiti da svolgere nel sito sperimentale. Unica timida apertura, in quest'ultimo senso, sembra forse rappresentata dalla norma 4.2.6., che non menziona, diversamente dalle norme 4.2.5. e 4.6.2, il compimento di attività "nel sito", ma nemmeno afferma espressamente la possibilità di svolgere tali attività all'esterno. D'altra parte, se con la norma 4.2.6. si fosse davvero voluto estendere la facoltà di delega al di fuori del sito, se ne sarebbe dovuto trovare riflesso nella formulazione dei vincoli di garan-

²⁷ Così F. MASSIMINO, *I contratti di sperimentazione clinica*, in *Contratti*, 2, 2022, 3.

²⁸ Valore che risale dai principi enucleati a livello internazionale nella Dichiarazione di Helsinki (*WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1963, da ultimo emendata dalla 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013), ed in particolare dall'ottavo principio generale: «[w]hile the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects», fino ai dieci punti del codice di Norimberga (1946).

²⁹ Principle 2.3 ICH GCP (E6-R2).

³⁰ Art. 3, par. 1 lett. a) Reg. UE 536/2014.

³¹ Capo IV Reg. UE 526/2014.

³² Principle 4.2.5; 4.2.6; 4.6.2 ICH GCP (E6-R2).

zia in capo allo sperimentatore e delle specifiche procedure a tutela dell'integrità della sperimentazione, che invece sono precipuamente riferite alla sola figura soggettiva del delegato.

Chiarita, a questo punto, l'esistenza a titolo normativo e di buone pratiche cliniche di un potere di delega in capo allo sperimentatore (ma non al promotore), per le attività compiute all'interno del sito, si può procedere all'illustrazione di tre aspetti critici di non poco conto, che sembrano ostare ad un esercizio della facoltà di delega in termini di "esternalizzazione".

2.1.1. (segue) Primo profilo critico: l'idoneità del sito.

Anzitutto, il riferimento esplicito al "sito di sperimentazione" (*trial site*) circoscrive sotto il profilo spaziale il contesto in cui i compiti e le funzioni delegate debbono svolgersi. Atteso che, ai sensi dell'art. 50 Reg. UE 536/2014, il sito deve essere "idoneo", ovvero, comporsi di "strutture" ove sia garantito il rispetto delle disposizioni del regolamento, è difficile immaginare la potenziale idoneità dei domicili dei pazienti arruolati. Tali domicili, infatti, oltre a dover essere contemplati dal protocollo (o dalla richiesta di modifica sostanziale), dovrebbero divenire oggetto – tra le altre cose – della valutazione dei rischi da parte del promotore (non praticabile soprattutto in fase preliminare, dove i pazienti sono arruolabili, in quanto oggetto di stima, e non ancora arruolati)³³, del ciclo di gestione della qualità³⁴, dei requisiti in materia di trasparenza³⁵ e robustezza della raccolta dei dati³⁶ nonché di trac-

³³ Si intende, più specificamente, che la valutazione dei pazienti arruolabili sarà circoscritta alle loro condizioni cliniche, dovendosi ritenere quantomeno curioso, se non assurdo, l'estensione della medesima ai loro domicili.

³⁴ Cfr. *principle* 5.0. e 5.1. ICH GCP (E6-R2), che trovano traduzione nelle diverse disposizioni del Regolamento qui variamente richiamate, complessivamente tese a garantire lo svolgimento a regola d'arte della sperimentazione in tutte le sue fasi.

³⁵ Si segnala, quale circostanza di particolare problematicità legata alla fase di divulgazione dei risultati sperimentali, quanto descritto da M. FASAN, *Il Regolamento UE n. 536/2014*, cit., 193-199, in merito ai cd. *publication biases*, in specie la tendenza, da un lato, a pubblicare solo gli studi con esiti 'positivi' (cd. *under-reporting*); dall'altro, la propensione di taluni ricercatori a pubblicare, tra i dati di studio prodotti, solo quelli a sé favorevoli (cd. *selective outcome reporting*). L'autrice nondimeno evidenzia come la previsione, in seno al Regolamento, «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».

³⁶ In particolare, artt. 6, par. 1 lett. b.i) ; 51; 63; 66; 71 e 73 Reg. UE 536/2014. Sul tema della raccolta dei dati nelle sperimentazioni cliniche e, più in generale, delle questioni ivi sollevate in materia di privacy, v. G.M. UDA, *Il trattamento dei dati personali per scopi storici, statistici e scientifici*, in V. CUFFARO, R. D'ORAZIO, V. RICCIUTO (a cura di), *Il codice del trattamento dei dati personali*, Torino, 2007, 443; G. COMANDÉ, *Ricerca in sanità e data protection un puzzle ... risolvibile*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 2019, 187; G. GAROFALO, *Trattamento e protezione dei dati personali: spunti rimediali in ambito sanitario*, in *Diritto di famiglia e delle persone*, 2021, 1392; e O. LANZARA, *Sperimentazione clinica: riflessioni in tema di trattamento dei dati sanitari*, in *Comparazione e diritto privato*, 2023, 821. In particolare I. RAPISARDA, *Ricerca scientifica e circolazione dei dati personali. Verso il definitivo superamento del paradigma privatistico?*, in *Europa e diritto privato*, 2021, 301, chiarisce, rispetto al collegamento sistematico con il GDPR (Regolamento UE n. 679/2019, *General Data Protection Regulation*), come «[v]olendo (...) delimitare l'ambito di applicazione del GDPR in relazione all'attività di ricerca scientifica, occorre preliminarmente chiarire che esso riguarda ogni contesto in cui i dati personali di pazienti e donatori viventi (cfr. C. 27) siano trattati per tali scopi, sia nell'ambito delle attività compiute dalle più tradizionali 'banche dati', sia nell'ambito delle "biobanche" (fisiche e digitali), in considerazione del fatto che tali infrastrutture scientifiche svolgono tipicamente "attività di trattamento", ai sensi dell'art. 4, par. 1, lett. 2), e

ciabilità, somministrazione e conservazione dei medicinali sperimentali³⁷. Inoltre, lo svolgimento tanto delle attività di monitoraggio del promotore o suo incaricato³⁸, quanto quelle eventuali attività di vigilanza, ispezione e controllo dello Stato membro interessato³⁹, espongono il paziente all'invasione della propria sfera di riservatezza domiciliare. Con ogni riflesso, che può immaginarsi, rispetto all'acquisizione del consenso informato e alla predisposizione del fascicolo di domanda.

Questa prima criticità "logistica" sembra superabile, ancorché all'esito di un bilanciamento delicato da compiere tra le esigenze tecnico-scientifiche della sperimentazione (cui la rigidità in materia di "idoneità dei siti" risponde) e i diritti dei pazienti che si trovano nell'estrema difficoltà – se non nell'impossibilità – di accedere ai siti di sperimentazione. Caso emblematico è rappresentato, in questo senso, proprio dai pazienti cronici o terminali, che spesso presentano una severa condizione clinica. Il problema sembrerebbe di facile risoluzione, se si considera la già citata disposizione per cui i diritti dei pazienti prevalgono "sempre" sulle ragioni della sperimentazione e, d'altra parte, l'ordinamento già appresta a «persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto o esiti delle stesse, percorsi assistenziali a domicilio costituiti dall'insieme organizzato di trattamenti medici, riabilitativi, infermieristici e di aiuto infermieristico necessari per stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita»⁴⁰, le cd. "cure domiciliari". Queste ultime si articolano, in base al livello crescente di intensità, complessità e durata dell'intervento assistenziale, in cure domiciliari di livello base e in cure domiciliari integrate (cd. ADI) di primo, secondo e terzo livello⁴¹. Ad un esame più approfondito, però, risalta immediatamente la delicatezza del bilanciamento da compiere: da un lato, in quanto la preminenza dei diritti dei pazienti è dichiarata nei confronti degli interessi della "scienza e della società"⁴², e quindi è tesa a mettere i soggetti sperimentali al riparo dal compimento di eventuali abusi da parte degli sperimentatori, senza estendersi, in positivo, fino a sancire un generale diritto di accesso alla sperimentazione in capo ai pazienti. Dall'altro lato, perché il trattamento sperimentale è qualcosa di diverso dall'assistenza sanitaria, essendo intrinsecamente connotato da un elemento di maggiore aleatorietà nella prestazione di cura,

possono rientrare, per certi versi, nella generica e ampia nozione di "archivio" riproposta nell'art. 4, par. 1, lett. 6). Tra le definizioni rese dall'art. 4 non compare, tuttavia, quella di ricerca scientifica; alcune indicazioni utili possono comunque trarsi dal Considerando 159, il quale descrive in senso molto ampio tale attività, facendovi rientrare, in particolare, tanto la ricerca finanziata dai privati quanto la ricerca pubblica e, più precisamente, gli "studi svolti nell'interesse pubblico nel settore della sanità pubblica". [...] nel Considerando 35, relativo alla definizione dei dati relativi alla salute (su cui v. art. 4, par. 1 n. 14), tanto i dati genetici quanto i campioni biologici sono presi in considerazione come "parti del corpo o sostanze organiche" da cui è possibile trarre, all'esito di esami e controlli, informazioni relative alla salute». Sotto il profilo dello statuto giuridico dei dati trattati per la ricerca scientifica, la medesima autrice precisa: «il *proprium* della liceità del trattamento dei dati per finalità di ricerca si rinviene nei principi fissati dall'art. 5 e nelle basi giuridiche individuate negli artt. 6 (per i dati comuni) e 9 (per le categorie particolari di dati)».

³⁷ Art. 51 Reg. UE 536/2014.

³⁸ Art. 48 Reg. UE 536/2014.

³⁹ Capo XIII Reg. UE 536/2014.

⁴⁰ Art. 22, co. 1 d.P.C.M. 12 gennaio 2017 (*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*).

⁴¹ Art. 22, co. 3 d.P.C.M. 12 gennaio 2017, cit.

⁴² Principle 2.2. ICH GCP (E6-R2), che trova riscontro nell'ottavo principio della Dichiarazione di Helsinki: «While the primary purpose of medical research is to generate new knowledge, this goal can never take precedence over the rights and interests of individual research subjects».

così in termini di efficacia sul benessere del paziente, come di causazione di pregiudizi imprevedibili (tanto che attenzione particolare è dedicata alla segnalazione e trattamento di eventi avversi)⁴³. I rischi e benefici apportati dalla sperimentazione, in altri termini, non sono coerenti con gli obiettivi di “stabilizzazione del quadro clinico, limitazione del declino funzionale e miglioramento della qualità della vita”, che consentono l’attivazione delle cure domiciliari, la quale dunque è da ritenersi esclusa per i pazienti arruolati. Inoltre, è lecito dubitare del fatto che l’arruolamento di un paziente terminale, cronico o comunque impossibilitato all’accesso presso le strutture sanitarie possa tradursi in un impegno, di mezzi e personale, equivalente a quello che discende dall’attivazione delle cure domiciliari. Ciò nondimeno, e a sintesi del tentativo di bilanciamento che si è provato a compiere, il summenzionato impegno può dirsi comunque esistente in capo allo sperimentatore principale. Questo perché, a voler intendere diversamente, si negherebbe il pari diritto del paziente impossibilitato ad accedere alla sperimentazione, rispetto a quello che impossibilitato non è, in spregio ai valori di solidarietà costituzionale di cui all’art. 2 Cost. e di eguaglianza sostanziale di cui all’art. 3, co. 2 Cost.

2.1.2. (segue) Seconda criticità: i vincoli di programmazione e l’idoneità del sito

Se, dunque, la prima criticità evidenziata può dirsi tutto sommato superabile, a porsi è immediatamente un secondo problema, che investe il piano di programmazione della sperimentazione, ove è dato riscontrarsi un approccio *by design*. Tale approccio postula, in previsione del compimento di una certa attività e fin dal momento della sua progettazione, l’apprestamento di misure tecniche ed organizzative in grado di minimizzare i rischi per i soggetti che ne saranno toccati. Seppur esso abbia trovato esplicita menzione normativa nel successivo regolamento europeo in materia di *privacy* e protezione dei dati personali⁴⁴, del 2016, se ne possono ravvisare i tratti anche all’interno del Reg. UE 536/2014. Specialmente, laddove si dichiara che la sperimentazione è «disegnata in modo da causare nella minor misura possibile dolore, disagio, paura e altri rischi prevedibili per il soggetto e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente nel protocollo e sono oggetto di continua verifica»⁴⁵.

L’impianto, allora, di cui si è appena detto, e che postula fin dal primo momento l’individuazione dei rischi e benefici attesi, dei soggetti e dei luoghi prescelti per la sperimentazione, le tipologie di medicinali da impiegare, e le misure da adottare a tutela dei soggetti arruolabili⁴⁶, tutti aspetti soggetti ad autorizzazione preventiva da parte dello Stato membro relatore⁴⁷, è destinato a scontrarsi con la *ra-*

⁴³ Art. 41 Reg. UE 536/2014, guidelines 4.3.2.; 4.11.1; 4.11.2; 5.18.4; 6.8.4 CH GCP (E6-R2).

⁴⁴ Art. 25, par. 1 *Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation)*.

⁴⁵ Art. 28, par. 1 lett. 3) Reg. UE 536/2014. A tale norma fa da eco il diciassettesimo principio della dichiarazione di Helsinki, a mente del quale «[t]utte le ricerche biomediche che coinvolgono esseri umani devono essere precedute da un’attenta valutazione dei rischi e oneri prevedibili per individui e gruppi coinvolti nella ricerca, rispetto ai prevedibili benefici per loro e per altri individui o gruppi affetti dalla condizione in studio», e il principio 2.2. delle buone pratiche cliniche: «[b]efore a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks».

⁴⁶ In uno, le caratteristiche da specificare nel fascicolo di domanda ai sensi dell’art. 25 Reg. UE 536/2014.

⁴⁷ Ai sensi del Capo II Reg. UE 536/2014.

tio sottesa all'impiego di *vendor* messi a disposizione dal promotore, essendo quest'ultimo rivolto, per come prospettato, a colmare per le vie brevi le lacune, di mezzi e personale, in forza presso lo sperimentatore principale. A riproporsi, allora, è di nuovo il problema dell'idoneità dei siti, che lungi dal proiettarsi "all'esterno", presso i domicili dei pazienti, interessa la struttura scelta per la sperimentazione.

Di nuovo, rispetto alla sinteticità delle disposizioni del Reg. UE 536/2014 sul punto⁴⁸, soccorrono le linee guida, che alla norma 4.2.2. impongono allo sperimentatore di godere del tempo "sufficiente" a garantire la "corretta conduzione e conclusione" dello studio entro il tempo concordato⁴⁹. Previsione da coordinarsi con la successiva 4.2.3., che tale obiettivo è teso a realizzare anche in termini di "sicurezza" (*safety*) attraverso l'adeguatezza quantitativa e qualitativa del personale e delle strutture impiegate, di cui lo sperimentatore non "deve", ma "dovrebbe" (*should*) disporre⁵⁰. Pare volersi qui sancire un principio di autosufficienza dei siti di sperimentazione rispetto alle attività da compiere, che va assicurato sin dal primo momento, mal conciliandosi quindi con le esigenze che sembrano sorreggere l'impiego dei *vendor*, specie se si ha riguardo al loro eventuale utilizzo al fine di diminuire la pressione sullo sperimentatore principale ed aumentare la disponibilità di tempo per compiere altre attività connesse alla sperimentazione. Inoltre, si ricordi che i pazienti di cui qui si tratta sono soggetti a condizioni cliniche (cronicità, terminalità) che, per loro natura, consentono di verificare sin dal primo momento, oppure prospettare per il futuro (rispetto al prevedibile decorso della patologia) il verificarsi di una impossibilità o estrema difficoltà attuale e/o potenziale di recarsi presso i siti di sperimentazione. Ciò consente di raccordare quanto affermato con la disciplina sistematica del Reg. 536/2014, che, come già ricordato, impone al promotore un'adeguata valutazione preliminare dei rischi, la predisposizione di un sistema di gestione della qualità e il continuo monitoraggio, dovendosi assumere esso, per definizione, la responsabilità di «avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento»⁵¹. Di talché, risulta evidente che l'impiego dei *vendor* non può prestarsi all'aggiramento di difficoltà originarie, conoscibili e prevedibili, connesse alla conduzione della sperimentazione, dovendo semmai rispondere a ragioni di sopravvenuta eccezionalità.

2.2. Il contesto emergenziale e l'impiego dei *vendor* come contratto di appalto

Quanto così sostenuto sembra confermato dalle misure emergenziali introdotte durante le fasi più acute della pandemia da Covid-19⁵². Tali soluzioni, oltre a circoscrivere nel tempo la propria porta-

⁴⁸ Limitandosi esso a sancire il requisito di idoneità dei siti al già citato art. 50.

⁴⁹ *Guideline* 4.2.2., ICH GCP (E6-R2): «The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period».

⁵⁰ *Guideline* 4.2.3., ICH GCP (E6-R2): «The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely».

⁵¹ Art. 2, par. 2 n. 14 Reg. UE 536/2014.

⁵² *European Commission, Guidance on the Management*, cit. Sui problematiche più in generale sollevate dal contesto pandemico per le sperimentazioni cliniche, v. L. PALAZZANI, *Consenso informato alla ricerca clinica nell'ambito della pandemia CoViD-19: tra bioetica e biodiritto*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, 3, 2020, 323; P.P. GLASZIOU, S. SANDERS, T. HOFFMANN, *Waste in covid-19 research*, in *British Medical Journal*, 369, 8247, 2020, 1847; AA.VV., *COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine*, in *Journal of Clinical Epidemiology*, 2020, 123, 120; L. BUSATTA, *L'integrità della ricerca nel tessuto costituzionale: prime notazioni a partire dal contesto pandemico*, in *Rivista*

ta⁵³, assumono la veste di “misure straordinarie” (*extraordinary measures*) da sviluppare rispetto a partecipanti costretti in isolamento/quarantena, a situazioni di accesso limitato alle strutture pubbliche, e alla salvaguardia del personale sanitario impegnato in mansioni cruciali⁵⁴. L’elenco che precede è esemplificativo, non solo per l’indicazione delle summenzionate ipotesi “tra le altre” (*among others*), ma anche per il successivo (generale) riferimento all’impedimento del partecipante a recarsi presso il sito (*unable to attend the site*)⁵⁵. Ciò precisato, l’impiego di *vendor* per la somministrazione dei medicinali è, persino in questo contesto, inteso in termini di *extrema ratio*. Anzitutto, la conduzione della sperimentazione sul paziente al di fuori del suo sito può svolgersi solo se “inevitabile”⁵⁶. Essa va in ogni caso compiuta prioritariamente presso siti di altre sperimentazioni (magari più prossimi ai domicili dei soggetti interessati), oppure presso altri siti della medesima sperimentazione⁵⁷. Diversamente, la somministrazione domiciliare dei medicinali sperimentali va comunque compiuta da personale in forza presso la sperimentazione, previa adeguata valutazione della fattibilità e dei rischi connessi⁵⁸, e con costi a carico del promotore⁵⁹. Se ciò non è possibile, “in via eccezionale” (*as an exception*) si può ricorrere al *vendor*, che deve essere indipendente dal promotore, pur agendo per suo conto, sulla base di uno specifico contratto⁶⁰. Quest’ultimo aspetto, che vede il *vendor* “agire per conto” (*on behalf*) del promotore, risulta piuttosto oscuro, perché postula un’ingerenza di quest’ultimo in attività che è di esclusivo appannaggio dello sperimentatore. Il rapporto tra promotore e sperimentatore sembra infatti vestire i panni dell’appalto di servizi⁶¹, il quale, oltre ad essere soggetto a vincoli di natura pubblica capaci di limitare la volontà delle parti, sembra segnalarsi per alcune peculiarità rispetto alla disciplina codicistica. Sul punto appare quindi il caso di aprire una parentesi, che può giovare della recente redazione, ad opera del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, di due modelli di contratto “per la conduzione di sperimentazione clinica su medicinali”⁶², tra loro diversificati quanto alla presenza o meno di uno scopo lucrativo sottostante. Di essi, si prenderà qui a riferimento il modello di tipo *profit*, su cui è ritagliato quello *no profit* e che risulta predominante nella prassi.

Associazione Italiana Costituzionalisti, 2020, 387; E. BELLOMO, *Analisi dell’architettura giuridica delle responsabilità in materia di sperimentazione di farmaci. La decretazione d’urgenza punta sui modelli off-label in tempo di emergenza sanitaria Covid-19*, in *Diritto dell’economia*, 2021, 291;

⁵³ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 3: «It should be noted that the simplification measures proposed in this document will only last during the current public health crisis until the revocation of this Guidance, when there is a consensus that the period of the COVID-19 outbreak in the EU/EEA, has passed».

⁵⁴ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 3.

⁵⁵ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 4.

⁵⁶ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 5.

⁵⁷ *Ibidem*.

⁵⁸ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 12.

⁵⁹ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 13.

⁶⁰ *Ibidem*.

⁶¹ V. PANDOLFINI, *Sperimentazioni cliniche: responsabilità e risarcimento danni*, in *News, risorse società farmaceutiche, sperimentazioni cliniche*, 24 ottobre 2022. Le riflessioni qui compiute trovano ampio richiamo nel contributo di D. CORVI, *La responsabilità dello sperimentatore*, in *Responsabilità medica*, 2, 2023, 176.

⁶² I due modelli sono consultabili al seguente indirizzo web: <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>, sub voce “Contratti”.

Anzitutto, non può dubitarsi della natura privatistica del rapporto, la cui genesi promana da un "interesse" del promotore ad effettuare la sperimentazione⁶³, temperata dai già citati vincoli di carattere pubblico, richiamati nel testo del contratto anche tramite mero rinvio alla normativa vigente⁶⁴. Parti dell'accordo sono, da un lato, il promotore; dall'altro, l'ente presso cui si svolgerà la sperimentazione. All'interno di questo rapporto, in cui ciascuna parte è estranea ai rapporti interni dell'altra⁶⁵, lo sperimentatore principale assume le vesti di "referente" dell'ente, ricadendo su di esso la responsabilità della conduzione in concreto della sperimentazione per espressa volontà dei contraenti⁶⁶. Al principio di tendenziale autonomia e indipendenza tra promotore e sperimentazione nel suo complesso, che trova esplicito riscontro nell'art. 6⁶⁷, D.lgs. 14 maggio 2019, n. 52⁶⁸, si aggiunge quindi logicamente, e più nello specifico, quella tra le figure del promotore e dello sperimentatore principale⁶⁹, che pure trova conferma nel comma 4 dell'art. 6 D.lgs. citato⁷⁰.

A questo punto, occorre volgere lo sguardo all'oggetto del contratto, rappresentato dall'esecuzione della sperimentazione, che viene "affidata" all'ente dal promotore⁷¹. Tale prestazione sembra combaciare con la nozione di "utilità" procurata dall'appaltatore al committente, che vale a distinguere l'appalto di servizi da quello d'opera, ove invece risulta centrale la costruzione e trasformazione della "materia"⁷². L'utilità cui si fa riferimento deve pur sempre essere connotata in termini economici⁷³,

⁶³ Cfr. lett. A) delle premesse, contratto per la conduzione di sperimentazione clinica su medicinali. Le premesse fanno parte "integrante e sostanziale" del contratto, ai sensi dell'art. 1, contratto cit.

⁶⁴ Cfr., in particolare, le lettere C) e D) delle premesse, rispetto all'idoneità dei siti e dei soggetti ivi operanti; la lettera G) delle premesse quanto all'avvenuta autorizzazione nazionale della sperimentazione; l'art. 2, co. 5 sull'adozione di misure sospensive a tutela dei pazienti, compresi i conseguenti oneri di comunicazione alle autorità competenti; i commi 7 e 8 dell'art. 2 in materia di conservazione della documentazione inerente la sperimentazione; l'art. 3, co. 8 nn. 3 e 4, che individuano gli obblighi dell'Ente e dello sperimentatore rispetto alle attività di monitoraggio da parte del promotore, e a quelle di vigilanza da parte delle autorità competenti; e l'art. 9 riguardo agli obblighi divulgativi dei risultati ottenuti.

⁶⁵ Come confermato dall'art. 3, co. 3 contratto cit.

⁶⁶ Art. 3, co. 2, contratto cit.: «Le Parti prendono atto che lo Sperimentatore principale, quale referente generale dell'Ente nei rapporti con il Promotore, è responsabile dell'osservanza di tutti gli obblighi imposti all'Ente dalla normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali».

⁶⁷ Indipendenza della sperimentazione clinica e garanzia di assenza di conflitti di interessi.

⁶⁸ Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.

⁶⁹ Salva l'ipotesi – già richiamata infra, sub nota 9 – in cui le due figure coincidano, naturalmente.

⁷⁰ Art. 6, co. 4 D.lgs. 52/2019: «Fatta salva ogni altra disposizione normativa in materia, lo sperimentatore, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, dichiara preventivamente alla struttura presso la quale si svolge lo studio clinico gli interessi finanziari propri, del coniuge o del convivente o di parente entro il secondo grado rispetto allo studio proposto, nonché i rapporti di dipendenza, consulenza o collaborazione, a qualsiasi titolo, con il promotore, in qualunque fase dello studio vengano a costituirsi. Il comitato etico valuta tale dichiarazione nonché l'assenza, nel capitale dell'azienda farmaceutica titolare del farmaco oggetto di studi, di partecipazioni azionarie dello sperimentatore, del coniuge o del convivente, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, anche in momenti successivi all'inizio dello studio qualora intervengano nuovi conflitti di interessi».

⁷¹ Art. 2, co. 1 contratto cit.

⁷² Cfr. M.C. CERVALE, *La struttura dell'appalto*, in V. CUFFARO (a cura di), *I contratti di appalto privato*, Milanofiori Assago, 2011, 102. La dottrina sembra perlopiù concorde sulla distinzione tra utilità e trasformazione di materia ai fini dell'inquadramento del contratto di appalto come di servizi ovvero d'opera: v. M. DE TILLA, *L'appalto privato*, Milano, 2007, 77; A.M. BENEDETTI, *L'appalto: marcatori causali e caratteristiche strutturali*, in

elemento qui valorizzato dal riconoscimento, in capo al promotore, della proprietà esclusiva di tutti «i dati, i risultati, le informazioni, i materiali, le scoperte e le invenzioni derivanti dall'esecuzione della Sperimentazione»⁷⁴; in capo all'ente, di un corrispettivo⁷⁵ calcolato secondo il criterio di ciascun «paziente eleggibile», e tale da comprendere «tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate»⁷⁶. Ecco, allora, aprirsi due profili strettamente connessi tra loro. Da un lato, quello della causa del contratto, che – sotto il profilo della funzione obiettiva – sembra connotarsi per l'esecuzione del *facere* “sperimentazione” verso pagamento di un corrispettivo, seppur risultando conformata – sotto il profilo di meritevolezza – dall'interesse pubblico alla tutela della salute tramite il progresso nella ricerca⁷⁷. Tant'è che un primo tratto tipico del contratto di sperimentazione attiene proprio all'atteggiarsi del “risultato”, il quale invero sembra collimare con il superamento, prospettato dalla dottrina⁷⁸, della distinzione tra obbligazioni di mezzi e di risultato: l'esecuzione “a regola d'arte” del servizio da parte dello sperimentatore non potrà che consistere nel corretto e perito svolgimento delle attività di sperimentazione, non incidendo il suo operato sull'esito positivo o negativo della somministrazione dei medicinali rispetto ai fini sperimentali perseguiti. Esso, infatti, prescinde dalla volontà umana, così precludendo al promotore la possibilità di avanzare pretesa alcuna di soddisfazione a riguardo⁷⁹. Dall'altro lato, il secondo profilo da indagare è quello dei due elementi “causalmente essenziali”⁸⁰ che identificano il contratto di appalto: l'organizzazione dei mezzi necessari e la gestione a proprio rischio da parte

V. DI GREGORIO (a cura di), *L'appalto privato e pubblico*, Milanofiori Assago, 2013. In giurisprudenza, tale distinzione è stata oggetto di particolare interesse ai fini dell'inquadramento del rapporto di fatto tra appaltatore e materia, ritenuto di detenzione non qualificata per l'appaltatore nel contratto di servizi, sì da escluderne la legittimazione attiva all'esercizio delle azioni possessorie. V. sul punto, ad esempio, Cass. civ., sez. III, 4 febbraio 2005, n. 2278, in Guida al diritto, 2005, 9, 84: «mentre nell'appalto d'opera la trasformazione della materia unifica in sé l'attività e la materia, per cui la detenzione dell'*opus* da parte dell'appaltatore è sempre anche nel suo interesse, nell'appalto di servizi, invece, operandosi la produzione di utilità distinte dalla res, l'interesse dell'appaltatore si rivolge alla produzione delle utilità, con la conseguenza che la detenzione della res da parte sua viene posta in essere nell'interesse del committente».

⁷³ V. D. RUBINO, G. IUDICA, *Dell'appalto. Artt. 1655-1677*, in *Comm. Scialoja Branca*, Bologna-Roma, 2007, 106.

⁷⁴ Art. 9, co. 3 contratto cit.

⁷⁵ Anch'esso elemento strutturale del contratto di appalto.

⁷⁶ Art. 6, co. 1 contratto cit.

⁷⁷ V. *supra*, sub nota 16.

⁷⁸ Cfr. M. COSTANZA, *L'appalto privato*, Torino, 2000, 7: «La differenziazione tra obbligazioni di mezzi e di risultato forse ha avuto un qualche valido significato solo con riguardo alle ipotesi del contratto d'opera, per ritagliare uno spazio ai contratti in cui l'obbligo di fare appartiene al professionista intellettuale. Al di fuori di questo settore, il 'risultato' più che assumere il ruolo di elemento selettivo si rivela come dato attraverso il quale si può definire il contenuto della prestazione. Se questo è il significato attribuito al 'risultato' diventa difficile accogliere l'idea che non tutti gli obblighi di fare necessino di un riscontro sull'attività svolta del debitore per la valutazione delle realizzazioni ottenute con il compimento delle attività dovute. Il punto nodale diventa così, come per tutti rapporti obbligatori, stabilire che cosa hanno convenuto le parti interessate nel legittimo utilizzo della loro autonomia privata».

⁷⁹ Ed anzi, il promotore è gravato da un onere di pubblicazione dei risultati, quand'anche negativi, sin dal 2014, grazie all'obbligo introdotto dalla *European Medical Agency* (EMA), come chiarito da F. MASSIMINO, *op. cit.*, 4. Tale obbligo persiste anche nella disciplina individuata dal Reg. UE 536/2014 in materia di trasparenza e robustezza dei dati, specie attraverso l'obbligo del promotore di trasmettere annualmente una relazione sulla sicurezza dei medicinali sperimentali impiegati tramite l'apposita banca dati (art. 43).

⁸⁰ Così A.M. BENEDETTI, *op. cit.*, 5-6.

dell'ente appaltatore. Proprio qui risaltano i profili di maggiore peculiarità del contratto di sperimentazione non solo dalla disciplina dell'appalto in generale, ma anche da quella del contratto di servizi. Trattasi di "peculiarità" in quanto l'allontanamento dal contenuto dai due elementi citati non può riposare nella tesi che esclude l'integrale applicabilità delle disposizioni individuate dal codice civile per l'appalto d'opera a quello di servizi, essendo tali elementi imprescindibili per entrambe le figure. Ciò, anche laddove ci si riferisca a chi, in dottrina⁸¹, ha provato a distinguere tra norme del tutto inapplicabili all'appalto di servizi⁸², previsioni comuni ad entrambi⁸³ e quelle riferibili solo ad esso⁸⁴, ovvero alla giurisprudenza, che ha preferito propendere per un vaglio di compatibilità in concreto tra le disposizioni contemplate dal codice e il contenuto del singolo rapporto⁸⁵. In entrambe le ipotesi rimane, infatti, ferma la nozione contenuta nell'art. 1655 c.c., che i due elementi coesenziali espressamente indica senza operare distinzioni di sorta tra compimento di un'opera o di un servizio. Ecco, dunque, che l'organizzazione quale idoneità dell'appaltatore ad eseguire la prestazione contrattuale in termini di mezzi, cose e persone⁸⁶ trova sì riscontro nella garanzia da parte dell'ente di adeguatezza del sito e delle competenze tecniche e scientifiche⁸⁷, così come delle capacità del personale *ivi* impiegato⁸⁸, ma non assurge ancora a piena assunzione degli oneri strumentali della sperimentazione: di là, infatti, dalla messa a disposizione del medicinale da parte del promotore committente⁸⁹, è addirittura consentito all'ente di divenire comodatario delle apparecchiature idonee alla conduzione della sperimentazione, qualora non le avesse a disposizione⁹⁰. Soprattutto, però, sembra venire a mancare qui la piena assunzione da parte dello sperimentatore appaltatore dell'assunzione a proprio rischio del compimento del servizio. Ciò non tanto sotto il profilo "economico"⁹¹, dal momento che il criterio del costo per paziente eleggibile potrebbe ben esporsi a fluttuazioni nel rapporto costi/ricavi, quanto sotto l'aspetto "giuridico"⁹², in ragione dall'atteggiarsi del rischio stesso, che grava sul promotore sia "a monte", per l'obbligo di valutazione preliminare, sia "a valle", in forza degli obblighi di monitoraggio. Esso vincola così il promotore come lo sperimentatore a garantire uno svolgimento della sperimentazione conforme al protocollo e alle buone pratiche cliniche.⁹³ Tant'è, che finanche nell'ipotesi eccezionale di impiego dei *vendor*, cui a questo punto si può ritornare, la somministrazione del far-

⁸¹ Il riferimento è ancora ad A.M. BENEDETTI, *op. cit.*, 10.

⁸² Artt. 1658, 1663, 1669, 1672 e 1675 c.c.

⁸³ Artt. 1655, 1671, 1674 c.c.

⁸⁴ Art. 1677 c.c.,

⁸⁵ V. Cass. civ., sez. II, 17 aprile 2001, n. 5609, in *Giustizia civile massimario*, 2001, 801.

⁸⁶ Cfr. V. DI GREGORIO (a cura di), *op. cit.*, 11-13.

⁸⁷ Lettera C) premesse, contratto cit.

⁸⁸ Lettera D) premesse, contratto cit.

⁸⁹ Ipotesi tipicamente contemplata ex art. 1658 c.c. e prevista dall'art. 4 contratto cit.

⁹⁰ Cfr. La lettera F) e l'art. 5 contratto cit.

⁹¹ Cfr. V. DI GREGORIO (a cura di), *op. cit.*, 15-16.

⁹² Cfr. V. DI GREGORIO (a cura di), *op. cit.*, 16: «Ed allora forse può ritenersi che la formula "gestione a proprio rischio" vada riferita, da una parte, all'assunzione di un'obbligazione di risultato (realizzazione dell'opera, fornitura del servizio) da parte dell'appaltatore e, dall'altra, debba essere intesa come la premessa sostanziale (appunto causale) su cui costruire quella responsabilità assai ampia che tocca all'appaltatore in caso di vizi e difetti dell'opera o per danni derivanti a terzi dall'esecuzione dell'appalto. Il rischio è, dunque, anche 'giuridico' e trova conferma in quell'ampia autonomia che all'appaltatore è riconosciuta nell'esecuzione del contratto».

⁹³ Art. 47, par. 1 Reg. UE 536/2014.

maco sperimentale presso i domicili dei pazienti può avvenire solo a fronte di un accordo tra promotore e sperimentatore e sulla base delle prescrizioni di quest'ultimo⁹⁴, il quale è anche tenuto a ottenere un previo specifico consenso da parte dei soggetti arruolati⁹⁵. Anche la natura di tale accordo sembra mal accordarsi con la disciplina codicistica dell'appalto. Risulta dubbia, infatti, una sussunzione di questa fattispecie nell'ambito delle variazioni: certo non in quelle concordate (art. 1659 c.c.), il cui impulso proviene dall'appaltatore, ma nemmeno in quelle ordinate dal committente (art. 1661 c.c.), che non contempla l'ingresso di terzi. La ragione da ultimo citata pare imporsi anche con riferimento alle variazioni necessarie al progetto (art. 1660 c.c.), seppur tale figura sia a ben vedere quella più prossima al caso di specie: il concetto di "necessarietà" come assenza di alternativa, esprime un'esigenza di carattere tecnico che impone un cambiamento, quand'anche a fronte di una carenza "originaria" del progetto⁹⁶. Essa risulterebbe, pertanto, compatibile così con lo scenario di inevitabilità provocato dalla pandemia da Covid-19, come con la mancata contemplazione delle esigenze prossime dei pazienti cronici o terminali nel protocollo originario. Ciò nondimeno, è forse più plausibile ragionare in termini di subappalto parziale⁹⁷, ove però è impedito al committente (promotore) di dare in subappalto l'esecuzione del servizio, se non autorizzato dall'appaltatore (sperimentatore), e non viceversa, come indicato dall'art. 1656 c.c. Si tratta, ad ogni modo, di un'autorizzazione non ostativa, in quanto limitata – per l'appunto – al profilo delle prescrizioni operative da osservare, e attenuata, poiché determinata dalle ragioni di eccezionalità estrema già descritte. Inoltre, va ricordato come sia consentito al promotore di avvalersi dell'opera di terzi, ma con un potere di delega pur sempre circoscritto ai propri compiti⁹⁸, senza che sia al contrario prevista alcuna forma di ingerenza o surroga nei confronti dello sperimentatore (e viceversa).

Così formulata, quindi, l'espressione per cui il *vendor* opera per conto del promotore sembra riflettere una cesura netta tra la normale attività del sito e l'onere aggiuntivo (*additional burden*) di somministrazione domiciliare del medicinale sperimentale, causato dalla pandemia, che lo sperimentatore è oggettivamente impossibilitato a soddisfare, e che quindi legittima il promotore a rivolgersi al *vendor*. Sembra quasi, dunque, che sperimentatore e *vendor* operino in concreto su piani paralleli, nel senso che di là dagli obblighi direttivi e di coordinamento in capo al primo (rispetto all'indicazione dei pazienti destinatari della misura e l'acquisizione del consenso), sanciti tramite "accordo" (*agreement*)⁹⁹, l'impossibilità oggettiva di affrontare gli oneri aggiuntivi sopravvenuti da parte dello sperimentatore si comunica anche alla fase di loro esecuzione da parte del *vendor*. Per dire altrimenti: se lo sperimentatore non ha i mezzi oggettivi per porre rimedio agli oneri sopravvenuti su alcuni pazienti, nemmeno gli si può richiedere di assumersi la responsabilità dell'attività sperimentale compiuta dal *vendor*. Questo perché, tra la prospettiva non diversamente risolvibile di "perdere" i pazienti destinatari di oneri aggiuntivi e l'alternativa di evitarlo al costo di incaricare un distributore esterno,

⁹⁴ European Commission, *Guidance on the Management*, cit., 13.

⁹⁵ *Ibidem*.

⁹⁶ Cfr. V. DI GREGORIO (a cura di), *op. cit.*, 239.

⁹⁷ Cfr. C. GIANATTASIO, *L'appalto*, Milano, 1967, 75.

⁹⁸ Art. 71 par. 2 Reg. UE 536/2014.

⁹⁹ *Ibidem*. Si noti che l'impiego del termine *agreement*, in luogo di *contract* (usato poco prima), lascia trasparire la legittimità anche di un accordo verbale, sempreché di esso e delle misure da esso derivanti si dia atto nel fascicolo dello sperimentatore.

non potrà che essere il promotore ad assumersi il relativo rischio. Sotto questo profilo si ritiene, quindi, che il *vendor* agisca "per conto" del promotore. Ciò fa propendere per la contestuale liberazione dello sperimentatore da responsabilità per fatti commessi dal *vendor*, che ricadranno sul promotore, secondo una logica analoga a quella che consente all'appaltatore, cui è generalmente precluso di invocare la responsabilità oggettiva del committente ex art. 2049 c.c. per i danni provocati a terzi (i pazienti), in ragione del carattere autonomo della propria attività, di giovarsene nondimeno laddove dimostri un'ingerenza tale del committente da limitarne grandemente (se non annullarne) l'autonomia¹⁰⁰. Ingerenza rappresentata, nel caso di specie, dall'incarico conferito dal promotore al *vendor*. D'altronde, l'ipotesi non appare peregrina, se si pensa che, sotto altro profilo, la giurisprudenza della Suprema Corte ha ammesso la possibilità che la casa farmaceutica risponda a titolo di responsabilità contrattuale oggettiva ex art. 1228 c.c. (in luogo del generale regime di cui agli artt. 2043 e 2050 c.c.) dell'inadempimento degli sperimentatori, ove l'accordo di sperimentazione consenta di stabilire che questi ultimi abbiano operato come suoi ausiliari¹⁰¹.

2.3. Sui profili di responsabilità in carico allo sperimentatore

In materia di responsabilità¹⁰², il Reg. UE 536/2014 e le linee guida sono inequivocabili nell'affermare che lo sperimentatore è responsabile, per definizione, «della conduzione di una sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica»¹⁰³ e, come tale, è tenuto a dirigere (*supervising*) ogni individuo o *team* cui deleghi compiti e funzioni connesse alla sperimentazione presso il sito¹⁰⁴. Le buone pratiche cliniche, alla norma 4.2.6., ulteriormente specificano la responsabilità dello sperimentatore e della struttura sanitaria nel garantire l'integrità di operato e raccolta dei dati generati da parte dei soggetti delegati, i quali devono essere qualificati per l'attività che vanno a compiere¹⁰⁵. La responsabilità dello sperimentatore comprende altresì l'adeguatezza delle mansioni rispetto al compito da svolgere, anche in ossequio al principio informatore per cui la responsabilità delle prestazioni

¹⁰⁰ V. da ultimo Cass. civ., sez. III, ord. 29 dicembre 2023, n. 36399, in *Repertorio Foro Italiano*, 2023, Responsabilità civile, n.° 191. Nella giurisprudenza di merito, si veda, ad esempio, Trib. Salerno, sez. II, 8 marzo 2018, n. 1018, in *IUS Condominio e Locazione*, 21 dicembre 2018, con nota di A. NICOLETTI, *Appalto condominiale: come si ripartiscono le responsabilità tra committente, appaltatore e direttore dei lavori?*.

¹⁰¹ Cass. civ., sez. III, 10 aprile 2021, n. 10348, in *Diritto & Giustizia*, (81) 2021, 6, con nota di N. FRIVOLI, *Non sussiste responsabilità della casa farmaceutica per i danni subiti dal paziente sottoposto a sperimentazione clinica*; e in *Giustiziacivile.com*, 7 marzo 2022, con nota di C. DI CHICCO, *Risarcimento del danno da sperimentazione clinica e responsabilità della casa farmaceutica nella giurisprudenza della Corte di Cassazione*.

¹⁰² In generale, sui profili di responsabilità civile e da inadempimento discendenti dalla conduzione di sperimentazioni cliniche, v. M. PALADINI, *Profili di responsabilità contrattuale ed extracontrattuale nella sperimentazione medica*, in *Rivista italiana di medicina legale*, 2015, 145; F. GROTTERRA, *Il paradigma della responsabilità civile nella sperimentazione clinica: alla ricerca di un equilibrio tra canoni tradizionali ed incertezza scientifica*, *ivi*, 2017, 1299.

¹⁰³ Art. 2, par. 2 n. 15 Reg. UE 536/2014.

¹⁰⁴ *Guideline* 4.2.5. ICH GCP (E6-R2).

¹⁰⁵ *Guideline* 4.2.6. ICH GCP (E6-R2): «*If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated*».

sanitarie compiute sul paziente deve sempre ricadere su un medico qualificato¹⁰⁶. Pertanto, quand'anche si propendesse per la piena legittimità dell'impiego del *vendor*, in ogni caso tale figura dovrebbe svolgere attività per le quali è qualificato. Ciò non consente di rispondere in maniera definitiva rispetto alla legittimità del quesito sull'utilizzo di *vendor* con titolo di infermiere, proprio a fronte della necessità di dover valutare, caso per caso, la delega di attività sperimentali che siano coerenti con il suo profilo professionale. Di conseguenza, appare chiara l'impossibilità per il promotore di servirsi di un *vendor* infermiere per lo svolgimento di prestazioni (sommministrazioni di medicinali o raccolta di campioni) che esulano dalle sue competenze, sulla mera base del loro minor costo rispetto a medici *vendor*, non potendo la ragione economica risultare prevalente né rispetto all'impianto normativo già richiamato, né tantomeno rispetto alla tutela del benessere dei pazienti.

Per altro verso, le considerazioni compiute suggeriscono una piena responsabilità dello sperimentatore, in termini di sorveglianza di ogni soggetto cui esso deleghi una qualche attività sperimentale. Benché le disposizioni esaminate facciano sempre riferimento all'attività compiuta nel sito, è infatti difficile immaginare che la responsabilità dello sperimentatore (e, più in generale, della struttura sanitaria e del promotore, ciascuno a proprio titolo) venga meno per il sol fatto che si operi all'esterno. Piuttosto, è opportuno provare a delimitare *de iure condendo* la facoltà di impiego di *vendor*, avendo riguardo alla circostanza oggettiva della condizione clinica dei pazienti interessati e alla luce del principio di programmazione e di quello di autosufficienza, in rapporto ai due estremi della disciplina positiva vigente e di quella, eccezionale, rappresentata dal periodo pandemico. Di fronte, dunque, a condizioni cliniche di terminalità e cronicità, l'impiego di *vendor* si potrà ritenere lecito, secondo chi scrive, laddove vagliato in sede di valutazione dei rischi ed inserito nel protocollo. La valutazione del rischio, inoltre, dovrà tenere conto anche della ragionevole probabilità di dover attivare tali forme interventistiche in corso di sperimentazione, sulla base del ragionevole decorso della malattia dei singoli pazienti arruolabili, in guisa da apprestare tempestivamente le richieste di modifica sostanziale al protocollo, e di predisporre i mezzi più idonei in termini quantitativi e qualitativi, oltreché informativi e di formazione da parte dello sperimentatore ai terzi delegati. Di fronte a questo scenario, lo spettro di un'ingerenza del promotore nell'attività dello sperimentatore appare divenire davvero marginale, atteso che la programmazione compiuta, lungi dal rispondere a esigenze di eccezionalità¹⁰⁷, comporterà inevitabilmente un'attrazione dei *vendor* tra i soggetti di cui lo sperimentatore (anche inteso come centro) si avvale, e di cui è pertanto responsabile, anche a fini risarcitori. Difatti, da un lato, l'art. 7 L. 24/2017 (cd. legge Gelli-Bianco)¹⁰⁸ sancisce la responsabilità contrattuale della struttura sa-

¹⁰⁶ Principle 2.7.: «The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist».

¹⁰⁷ Come avvenuto in corso di pandemia.

¹⁰⁸ L. 8 marzo 2017, n. 24 (Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie). L'art. 7, co. 1 L. cit. sancisce espressamente che la «disposizione di cui al comma 1 si applica anche [...] nell'ambito di attività di sperimentazione e di ricerca clinica [...]». A mero titolo di richiamo dei numerosissimi contributi sul tema, limitandosi alle monografie, si rinvia a U. GENOVESE, F. MARTINI (a cura di), *La nuova responsabilità professionale in sanità: commentario alla Riforma Gelli-Bianco (L. 8 marzo 2017, n. 24)*, Santarcangelo di Romagna, 2017; G. MONTANARI VERGALLO, *La nuova responsabilità medica dopo la riforma Gelli-Bianco*, Roma, 2017; B. MARUCCI, *La riforma sanitaria Gelli-Bianco: osservazioni in tema di responsabilità civile*, Napoli, 2018; F. VOLPE (a cura di), *La nuova responsabilità sanitaria: dopo la riforma Gelli/Bianco (Legge n. 24/2017)*, Bologna, 2018; U. RUFFOLO, M.

nitaria che si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se "non dipendenti dalla struttura stessa", sicché ad essa potrà rivolgersi il paziente leso dal *vendor*; dall'altra, sempre in forza della medesima disposizione, il medico sperimentatore pure potrà essere chiamato a rispondere, a titolo extracontrattuale dal paziente ovvero a titolo di regresso da parte della struttura sanitaria (la quale, si ritiene, potrà agire in via di regresso anche nei confronti del promotore e della società distributrice di *vendor* a titolo extracontrattuale ovvero contrattuale), ai sensi dell'art. 2043 c.c. Non può escludersi, peraltro, che i compiti di sorveglianza in capo allo sperimentatore configurino l'insorgenza di un vero e proprio rapporto di preposizione rispetto ai propri delegati, tale da gravitare la responsabilità del primo nell'alveo di quella oggettiva ex art. 2049 c.c.

Tale conclusione sembra suffragata anzitutto dalla versione da ultimo elaborata di buone pratiche cliniche¹⁰⁹, di prossima entrata in vigore: il rinnovato principio 2.3.1. introdurrà, infatti, nell'ambito del conferimento di deleghe, la facoltà dello sperimentatore di farsi supportare dal promotore nell'individuazione di un fornitore di servizi "affidabile", con l'avvertenza però che ricadrà in capo all'investigatore "l'ultima decisione" sull'appropriatezza del fornitore, e che esso "conserverà la responsabilità ultima" e "provvederà all'appropriata supervisione" dei soggetti che compiono le attività delegate, al fine di assicurare i diritti, la sicurezza e il benessere dei pazienti partecipanti e dei dati acquisiti¹¹⁰. Per tal via sembra profilarsi una sorta di istituzionalizzazione della figura dei *vendor*, integrati a pieno titolo nell'equipe sperimentale sotto la responsabilità dello sperimentatore, piuttosto che destinatari autonomi di una cessione di compiti secondo la formula particolare di subappalto, di cui si è provato a delineare i contorni pocanzi, e che è dunque destinata a venire meno. Anche la già citata¹¹¹ determina AIFA 8 agosto 2024 conferma che «lo sperimentatore principale deve in ogni caso mantenere la responsabilità ultima di tutte le decisioni di carattere medico riguardanti la conduzione della sperimentazione clinica, mantenendo quindi una adeguata supervisione sull'operato del fornitore di servizi, dal quale deve ricevere tutte le informazioni che occorrono per poter svolgere le proprie mansioni come stabilite dalle ICH-GCP ed, essendo intitolato ad esprimersi, decidere se il fornitore di servizi e il suo operato sono adeguati nell'ambito della conduzione della sperimentazione clinica»¹¹².

Va, tuttavia, rilevato come il modello contrattuale predisposto dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali, esaminato pocanzi, impegni il promotore a garantire le «ipotesi di responsabilità civile del Promotore, dell'istituzione sanitaria sede della Sperimentazione, dello Speri-

SAVINI RICCI (a cura di), *Le nuove frontiere della responsabilità medica : enti e operatori sanitari, dalla Legge Gelli-Bianco all'era post-pandemica*, Milano, 2022; G. CARPANI, G. FARES (a cura di), *Guida alle norme sulla responsabilità nelle professioni sanitarie: un primo bilancio dopo cinque anni di Legge Gelli-Bianco*, Torino, 2023.

¹⁰⁹ ICH Guidelines for good clinical practice E6-R3 (draft – step 2b).

¹¹⁰ Principle 2.3.1., ICH GCP (E6-R3): «The investigator may delegate trial-specific activities to other persons or parties. The investigator may be supported by the sponsor to identify a suitable service provider(s); however, the investigator retains the final decision on whether the service provider intended to support the investigator is appropriate based on information provided by the sponsor (see section 3.6.6). The investigator retains the ultimate responsibility and maintains appropriate supervision of the persons or parties undertaking the activities delegated to ensure the rights, safety and well-being of the trial participants and data reliability».

¹¹¹ V. *supra*, sub nota 17.

¹¹² AIFA, determina 4 agosto 2024, n. 424, cit., 4.

mentatore principale, e degli altri Sperimentatori coinvolti presso il Centro dell'Ente»¹¹³. Una copertura, si potrebbe quasi azzardare, di tipo “integrale”, che sembra confermare quanto asserito rispetto al peculiare atteggiarsi del rischio “giuridico” della gestione nei contratti di sperimentazione¹¹⁴.

3. Conclusioni

Si è visto come la legittimità di impiego dei *vendor* all'interno delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano si scontri con un quadro normativo che non lo prevede affatto, e che, anzi, risulta costruito attorno all'autosufficienza dei soggetti e dei siti preventivamente individuati per lo svolgimento della sperimentazione. Le stesse misure emergenziali che si sono analizzate rispettano tale quadro, essendosi concepito il ricorso a terzi fornitori di servizi come *extrema ratio* da attivare secondo un criterio di “inevitabilità”, laddove non siano presenti né altri siti della sperimentazione, né siti di altre sperimentazioni, né personale in forza presso la sperimentazione. Anche le linee guida da ultimo pubblicate con determina AIFA 8 agosto 2024 raccomandano «che vengano utilizzate in via prioritaria le risorse e le capacità del sito sperimentale»¹¹⁵.

Coerentemente, si ritiene che, al di fuori del contesto emergenziale ed in una prospettiva *de iure condendo*, l'impiego dei *vendor* vada necessariamente ricondotto entro le maglie del regolamento UE 536/2014 e delle buone pratiche cliniche, dovendosi dunque concludere che la facoltà di impiego dei *vendor* sarà qui ammessa solo laddove giustificata già nel piano di sperimentazione. Tale soluzione appare più stringente rispetto a quella adottata dalla determina AIFA citata, che si limita a prospettare la necessità di assolvere compiti che richiedano “competenze specifiche o risorse aggiuntive”, che il sito sperimentale non può fornire o sostenere¹¹⁶. La determina AIFA non sembra individuare ulteriori vincoli. Eppure, si è visto come, nel caso dei pazienti in condizione cronica o terminale, tali competenze e risorse possano essere ponderate sin dal primo momento, e in prospettiva, onde meglio assicurare la corretta valutazione dei rischi e dei benefici in cui incorrono i soggetti arruolati, cui va garantito – come pure si è affermato – un diritto di accesso in condizione di eguaglianza con gli altri. Si ritiene inoltre opportuno sottolineare come la proposta di ricondurre l'utilizzo dei *vendor* già al piano di programmazione della sperimentazione appare rispondere alle esigenze di prudenza proprie al principio di precauzione, che impone l'adozione di misure cautelari innanzi al ragionevole sospetto – scientificamente fondato – di potenziale lesività di determinate attività, in attesa del consolidamento delle conoscenze scientifiche¹¹⁷. Quest'ultimo, di là dalla connessione alla tutela dell'ambiente di

¹¹³ Art. 8, co. 2 contratto cit.

¹¹⁴ V. *supra*, sub nota n. 76.

¹¹⁵ *Ibidem*.

¹¹⁶ AIFA, determina 4 agosto 2024, n. 424, cit., 3.

¹¹⁷ La letteratura sul tema è davvero ampia, sicché si segnala, in particolare e senza pretese di esaustività: M. DÜWELL (eds.), *Human Rights and Sustainability. Moral responsibilities for the future*, Londra, 2016; U. MATTEI, A. QUARTA, *Punto di svolta. Ecologia, tecnologia e diritto privato. Dal capitale ai beni comuni*, Sansepolcro, 2018; E. CATERINI, *Sustainability and Civil Law*, in *Italian Law Journal*, 2018, 289; M.W. MONTEROSI, *L'orizzonte intergenerazionale del diritto civile. Tutela, soggettività, azione*, Pisa, 2020; E. BALLETTI, L. FOGLIA (a cura di), *Le dimensioni giuridiche del principio di precauzione*, Napoli, 2023.

cui all'art. 191, par. 2 TFUE¹¹⁸, è infatti divenuto principio informatore dell'intero ordinamento unionale,¹¹⁹ di cui innerva ogni disposto normativo, *ivi* compreso il Reg. UE , 536/2014¹²⁰, per sua natura esposto al potenziale avveramento di avvenimenti lesivi di difficile e non univoca spiegazione, quantomeno transeunte: su tutti, gli eventi avversi¹²¹.

Da ultimo, si segnala un'ulteriore ragione che sembrerebbe deporre a favore della soluzione proposta, sotto il profilo sistematico: il coordinamento con la disciplina individuata dalla L. 219/2017¹²² in materia di pianificazione condivisa delle cure (PCC)¹²³. La condizione clinica dei pazienti arruolati di cui si è detto, infatti, appare del tutto sovrapponibile ai destinatari di questo istituto, che avvolge l'evolversi «di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta»¹²⁴. Fermo, peraltro, che gli àmbiti di conduzione delle sperimentazioni cliniche sono pur sempre connessi – anche solo *latu sensu* – ad un'attività clinica¹²⁵, le ragioni di valorizzazione dei diritti del paziente arruolato, tali da far anticipare la prospettazione di un potenziale impiego dei *vendor* già alla fase di programmazione, sembrano ben conciliarsi con l'obiettivo proprio della PCC, ove la volontà espressa dall'ammalato all'interno della pianificazione gode non solo di una dimensione puramente attuale del consenso, come previsto dal comma terzo dell'art. 5 L. 219/2017, ma anche di un suo continuo aggiornamento, secondo quanto stabilito dal comma 4 dell'art. 5 cit. All'esito, la capacità della pianificazione condivisa di assicurare al paziente l'acquisizione di un consenso informato "rafforzato", attraverso un processo comunicativo costante che si fa veicolo di una ponderazione progressiva, ben potrebbe estendersi alla fase di pianificazione della sperimentazione, sì da

¹¹⁸ Art. 191, par. 2 TFUE: «La politica dell'Unione in materia ambientale mira a un elevato livello di tutela, tenendo conto della diversità delle situazioni nelle varie regioni dell'Unione. Essa è fondata sui principi della precauzione e dell'azione preventiva, sul principio della correzione, in via prioritaria alla fonte, dei danni causati all'ambiente, nonché sul principio "chi inquina paga"»

¹¹⁹ Per un excursus storico sull'evoluzione del principio si veda, in particolare, G. D'ALFONSO, *Tecnologie digitali "emergenti" e nuovi rischi. Scenari normativi europei tra incertezza scientifica e principio di precauzione*, in E. BALLETTI, L. FOGLIA (a cura di), *Le dimensioni giuridiche*, cit., 105.

¹²⁰ Ove del principio di precauzione non si fa menzione diretta, pur rinvenendosene la ratio, sottesa ai già citati requisiti in materia di programmazione, valutazione del rischio, gestione della qualità, monitoraggio e attenzione al ciclo di vita della sperimentazione.

¹²¹ Ovverosia, ai sensi dell'art. 2, par. 2 n. 32 Reg. UE 536/2014: «qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale trattamento».

¹²² L. 22 dicembre 2019, n. 217 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento). A mero compendio della dottrina sul tema, e limitandosi alle monografie di commento, vedasi M.G. DI PENTIMA, *Il consenso informato e le disposizioni anticipate di trattamento. Commento alla l. n. 219/2017*, Milano, 2018; C. TRIBERTI, *Libera scelta sul fine vita: il testamento biologico: commento alla Legge 219/2017 in materia di consenso informato e disposizioni anticipate di trattamento*, Firenze, 2018; U. ADAMO, *Costituzione e fine vita: disposizioni anticipate di trattamento ed eutanasia*, Padova, 2018; R. CONTI, *Scelte di vita o di morte: il giudice è garante della dignità umana?: relazione di cura, DAT e congedo dalla vita dopo la L. 219, 2017*, Canterano, 2019; E. CALÒ, *Consenso informato e disposizioni anticipate*, Napoli, 2019; S. CACACE, A. CONTI, P. DELBON (a cura di), *La volontà e la scienza: relazione di cura e disposizioni anticipate di trattamento*, Torino, Giappichelli, 2019; E. GIUSTI, *Il consenso informato oggi e il dovere di informazione per la corretta esecuzione della prestazione nel diritto sanitario e nel diritto del mercato finanziario*, Napoli 2023.

¹²³ Art. 5, L. 219/2017.

¹²⁴ Art. 5, co. 1 L. 219/2017.

¹²⁵ In ossequio alla definizione ex art. 2, par. 2 n. 2 Reg. UE 536/2014, già fornita *infra*, sub nota 1.

consentire al soggetto arruolato di autodeterminarsi, fin dall'inizio e di là da qualsivoglia aspirazione del promotore, rispetto all'opportunità attuale o futura di affidarsi ad un professionista terzo.