

Il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici

Carlo Maria Petrini*

THE NATIONAL CENTRE FOR THE COORDINATION OF TERRITORIAL ETHICS COMMITTEES FOR CLINICAL TRIALS OF MEDICINES AND MEDICAL DEVICES FOR HUMAN USE

ABSTRACT: The article outlines the structure, functions, and activities of Italy's National Centre for the Coordination of Territorial Ethics Committees (CCNCE), established to oversee ethical evaluations of clinical trials. It details the legislative framework, operational mandates, and coordination with regional ethics committees (CETs), emphasizing the CCNCE's role in harmonizing procedures, monitoring performance, and supporting ethical standards. The article also discusses challenges in governance, regulatory fragmentation, and the need for institutional collaboration to ensure effective clinical research oversight.

KEYWORDS: ethics committees; human experimentation; Italy; legislation; research

SOMMARIO: 1. L'istituzione del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali e le sue funzioni – 2. Attività del CCNCE – 2.1. Aspetti generali di coordinamento e indirizzo – 2.2. Contratti per la sperimentazione e documenti ai sensi del regolamento (UE) 536/2014 – 2.3. Documenti di analisi e indirizzo – 3. Punti in evidenza: competenze del CCNCE – 3.1. Funzioni del CCNCE rispetto alle funzioni dei CET – 3.2. Ruoli dei CET e del CCNCE nella valutazione delle sperimentazioni cliniche – 3.3. Ruoli di altri comitati etici e del CCNCE – 3.4. Rapporti tra istituzioni – 3.4.1. La rete dei CET – 3.4.2. Rapporti tra CCNCE, AIFA, Ministero della Salute, Regioni – 3.4.3. L'intero sistema.

1. L'istituzione del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali e le sue funzioni

Il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (CCNCE) è stato istituito con la legge 11 gennaio 2018 n. 3 “Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute”¹: gli articoli 1 e 2 di tale legge contengono disposizioni riguardanti la sperimentazione clinica e i comitati etici. Tali disposizioni si resero necessarie a seguito dell'adozione, il 16 aprile 2014, del regolamento n.

* *Presidente del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici Territoriali – Direttore dell'Unità di Bioetica, Istituto Superiore di Sanità. Mail: carlo.petrini@iss.it. Contributo sottoposto al referaggio del comitato scientifico dell'evento.*

¹ Legge 11 gennaio 2018, n. 3, *Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute.*

536 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'Unione Europea² sulla sperimentazione clinica di medicinali. Sebbene i regolamenti europei, a differenza delle direttive, non prevedano recepimento, le disposizioni adottate con la legge 3/2018 furono necessarie al fine di adeguare l'assetto normativo delle sperimentazioni cliniche e dei comitati etici in Italia a quanto stabilito per i paesi membri dell'Unione Europea. Gli articoli 1 e 2 della legge 3/2018 prevedono un notevole numero di decreti attuativi, che furono adottati tra il 2018 e il 2023 (con esclusione di alcuni, tuttora non emanati). Il Regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio Europeo è in vigore dal 16 giugno 2014 (venti giorni dopo la pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea), ma la sua applicazione è iniziata soltanto dopo quasi otto anni. Infatti, all'art. 82 del Regolamento stesso si stabilisce che l'applicazione avvenga sei mesi dopo la pubblicazione, nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, di un avviso relativo alla funzionalità del portale e della banca dati europei (il Clinical Trial Information System): poiché l'avviso è stato pubblicato il 31 luglio 2021³, l'applicazione è iniziata il 31 gennaio 2022. Per la completa attuazione è stato necessario attendere ulteriori tre anni (31 gennaio 2025): infatti, il Regolamento prevede anche, dopo l'applicazione, ulteriori tre anni di transizione dal precedente al nuovo assetto regolatorio. Nel presentare nuovi studi per la valutazione durante il primo anno (fino al 31 gennaio 2023) gli sponsor hanno avuto la possibilità di scegliere tra adottare le procedure secondo la precedente direttiva 2001/20/CE⁴ o utilizzare il nuovo CTIS ai sensi del regolamento (UE) 536/2014. I successivi due anni (fino al 31 gennaio 2025) sono stati dedicati alla transizione delle sperimentazioni cliniche avviate secondo la direttiva 2001/20/CE, e non ancora concluse, al nuovo assetto previsto dal regolamento (UE) 536/2014.

Gli articoli 1 e 2 della legge 3/2018 prevedono la successiva adozione di vari decreti attuativi. Il primo decreto attuativo adottato fu relativo alla nomina dei componenti del CCNCE⁵. Per lungo tempo tale decreto rimase l'unico decreto attuativo adottato ai sensi degli art. 1 e 2 della legge 3/2018: il seguente fu il decreto legislativo 15 maggio 2019 n. 52, e i successivi furono adottati negli anni fino al 2023. Pertanto, il CCNCE ha per lungo tempo operato in un quadro normativo incompleto. Anche dopo i decreti relativi ai Comitati Etici Territoriali (CET) adottati nel 2023, di cui si dirà nel seguito, tuttora la lacuna non è completamente colmata.

² Parlamento Europeo, Consiglio dell'Unione Europea, *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*.

³ Commissione europea, *Decisione (UE) 2021/1240 della Commissione del 13 luglio 2021 relativa alla conformità del portale UE e della banca dati UE per la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano ai requisiti di cui all'articolo 82, paragrafo 2, del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio*.

⁴ Parlamento europeo, Consiglio europeo, *Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, 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*.

⁵ Ministero della Salute, *Decreto 19 aprile 2018. Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici* ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3; Ministero della Salute, *Comunicato del Ministro della Salute pubblicato il 10 maggio 2018. Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*.

Il mandato del CCNCE è triennale. Pertanto, al momento della stesura e pubblicazione del presente articolo è in corso il terzo mandato (2024-2027)⁶, dopo il precedente che ha operato negli anni tra il 2021 e il 2024⁷. Il mandato dei componenti del CCNCE è rinnovabile. Con la legge 3/2018 (art. 2, comma 4) si stabilisce anche che il CCNCE sia «composto da un massimo di quindici componenti, di cui due indicati dalla Conferenza delle regioni e delle province autonome e almeno due indicati dalle associazioni dei pazienti più rappresentative a livello nazionale. Alle riunioni del Centro di coordinamento partecipano di diritto i presidenti del Comitato nazionale di bioetica [sic. La denominazione esatta è: “Comitato nazionale per la bioetica», ndr] del Comitato nazionale per la biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita e dell’Istituto superiore di sanità. I componenti del Centro di coordinamento sono nominati con decreto del Ministro della Salute”. Con i decreti di nomina, nel 2018 e nel 2021 il Ministro della Salute ha aggiunto come quarto partecipante di diritto il direttore generale dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), “che assicura anche il coordinamento con l’Ufficio della medesima Agenzia a cui è attribuita la funzione di segreteria del medesimo Centro”. Essendo, nel frattempo, avvenuta una riorganizzazione dell’AIFA che ha comportato la soppressione della figura del direttore generale, con il decreto di nomina del terzo mandato (dal 2024) è stabilito il ruolo di partecipante di diritto per il presidente dell’Agenzia”.

Il CCNCE ha “funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali” (legge 3/2018, art. 2, comma 1).

Le funzioni previste dalla legge 3/2018 sono dettagliate nel decreto 19 settembre 2024 (art. 3) di nomina per l’attuale mandato:

1. Il Centro di coordinamento svolge funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali.

2. Sono, altresì, attribuite al Centro di coordinamento le seguenti funzioni:

a) supporto e consulenza, su richiesta dei singoli comitati etici territoriali, anche in materia di valutazione delle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano per gli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione di cui all’articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014, richiamato in premessa;

b) definizione di direttive di carattere generale finalizzate a garantire l’uniformità procedurale e il rispetto dei termini per la valutazione, da parte dei comitati etici territoriali, delle sperimentazioni cliniche sui

⁶ Ministero della Salute, *Decreto 27 maggio 2021. Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*; Ministero della Salute, *Comunicato del Ministro della Salute pubblicato il 14 giugno 2021. Ricostituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici*.

⁷ Ministero della Salute, *Decreto 23 settembre 2024. Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici” ai sensi dell’articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*.

⁸ Ministero della Salute, *Comunicato del Ministro della Salute pubblicato il 27 settembre 2024. Pubblicazione del decreto del Ministro della salute 23 settembre 2024, concernente l’individuazione della composizione del «Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici»*.

dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV, con riferimento agli aspetti etici, compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all'articolo 7 del regolamento (UE) n. 536/2014; c) monitoraggio delle attività svolte dai comitati etici territoriali e segnalazione ai coordinatori dei comitati etici dei casi di mancato rispetto, da parte dei comitati stessi, dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014;

d) proposta di soppressione al Ministro della Salute di un comitato etico territoriale, nei casi di inerzia o nei casi di mancato rispetto dei termini prescritti dal regolamento (UE) n. 536/2014 da parte dello stesso; e) individuazione del contenuto minimo del contratto relativo alla sperimentazione clinica stipulato fra il promotore ed il centro clinico coinvolto nella sperimentazione, finalizzato a garantire l'omogeneità degli aspetti amministrativi, economici e assicurativi di cui all'articolo 76 del citato regolamento (UE) n. 536/2014;

f) espressione del parere, su richiesta dell'Agenzia Italiana del Farmaco, per gli studi clinici che richiedono una revisione a seguito della segnalazione di eventi avversi;

g) individuazione del comitato etico territoriale incaricato della valutazione dell'istanza in caso di mancata indicazione dello stesso da parte del promotore;

h) riferimento nazionale e coordinamento dei comitati etici territoriali in relazione ai controlli disposti dall'Unione europea".

Per completezza, si noti che la legge 3/2018 (art. 2, comma 9), istituisce anche tre Comitati Etici Nazionali (CEN)⁹. Essi sono: Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, presso l'AIFA; Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate, presso l'AIFA; Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche degli Enti Pubblici di Ricerca (EPR) e altri Enti Pubblici a carattere nazionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità. Lo stesso comma 9 prevede che, pur rispettive specificità e prerogative, i CEN svolgano "le stesse funzioni dei comitati etici territoriali". Pertanto, sebbene il CCNCE sia riferito ai CET, come attesta, la sua stessa denominazione completa, è applicabile anche ai CEN.

2. Attività del CCNCE

Al CCNCE sono assegnati ruoli cruciali per l'organizzazione, l'attività e il coordinamento dei CET.

2.1. Aspetti generali di coordinamento e indirizzo

Il CCNCE è dotato di un proprio regolamento¹⁰, adottato nella seduta di insediamento come previsto dal decreto di nomina.

Ordinariamente, il CCNCE si riunisce in *riunione* plenaria due volte al mese. Le riunioni plenarie sono intermezze da numerose riunioni in Gruppi di Lavoro.

Il CCNCE ha redatto numerose *note* indirizzate al Ministero della Salute, alle Regioni, alle Province Autonome, ai Comitati Etici, ai promotori, all'AIFA, ai fornitori di Servizi e ad altri soggetti in risposta a richieste pervenute, oppure per portare all'attenzione aspetti da considerare.

⁹ Ministero della Salute, *Decreto 1 febbraio 2022. Individuazione dei Comitati etici a valenza nazionale*.

¹⁰ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Regolamento Centro Coordinamento Comitati Etici*, 16 ottobre 2024.

Nel triennio 2021-2024 sono state adottate sette *circolari* riguardanti aspetti operativi della valutazione di sperimentazioni cliniche su medicinali e di indagini cliniche su dispositivi medici. Esse sono state inviate ai CET, ai Referenti regionali, agli Assessorati e, a seconda dei contenuti, ad altri destinatari.

Nel 2023, dopo l'istituzione e l'insediamento dei CET, è stato realizzato un *incontro* in presenza con tutti i CET e, da allora, incontri periodici su tematiche specifiche (Metodi e procedure di valutazione degli studi; Funzionalità delle Segreterie Tecnico-Scientifiche e sostenibilità; Tipologie di studi che pongono maggiori criticità). A seguito dell'adozione della nuova versione della Dichiarazione di Helsinki si è organizzato ed effettuato un incontro tra il CCNCE e il Segretario Generale della World Medical Association, con la partecipazione di tutti i CET.

Nel 2019, nel 2024, e una terza volta tra la fine del 2024 e l'inizio del 2025, sono stati realizzati *sondaggi* con i CET mediante questionari online. Essi hanno avuto per oggetto l'organizzazione e l'attività dei CET e delle relative Segreterie Tecnico-Scientifiche.

All'inizio del 2025 sono state realizzate *interviste* incontrando i CET singolarmente oppure raggruppati per Regione. Sebbene le attività dei CET e del CCNCE siano strettamente intersecate, non ci si sofferma qui sui risultati in quanto il presente contributo riguarda specificamente la situazione del CCNCE, mentre la situazione dei CET è oggetto di altri contributi presentati durante il convegno e disponibili nel presente fascicolo che contiene gli atti.

La *risposta alle domande pervenute* costituisce un impegno rilevante per il CCNCE. Gli interlocutori più diretti del CCNCE sono i CET, dai quali proviene la maggior parte delle richieste che giungono ai CET. Tuttavia, il CCNCE risponde a tutti i quesiti di competenza e rilevanti che riceve, anche da diversi mittenti (es: Regioni, Province Autonome, Promotor, Fornitori di servizi, Società scientifiche, Associazioni di pazienti). Un documento di risposta alle "Frequently Asked Question" (FAQ) viene aggiornato periodicamente. Al fine di ottimizzare l'efficienza e l'efficacia, il CCNCE ha formulato alcuni criteri per l'invio delle richieste e la gestione delle risposte.

Il CCNCE riceve in *audizioni* esperti provenienti da organi coinvolti nelle sperimentazioni. A tale scopo il CCNCE ha fornito indicazioni sulle "Modalità per la richiesta di audizioni in presenza al Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici (CCNCE)"¹¹.

Un ruolo particolarmente importante attribuito al CCNCE è il *monitoraggio* dei CET. Poiché, come si dirà anche nel seguito, i CET sono diventati operativi tra la seconda metà del 2023 e l'inizio del 2024 e poiché il secondo mandato è terminato il 27 maggio 2024, soltanto dopo l'insediamento del CCNCE nel terzo mandato (4 ottobre 2024) è stato possibile avviare tale attività.

Il monitoraggio non ha scopi ispettivi, di controllo o di giudizio: lo scopo principale è favorire il migliore funzionamento possibile dei CET e la migliore collaborazione tra CET e CCNCE, quale organo a servizio dei CET.

Ai fini del monitoraggio sono stati individuati dal CCNCE alcuni indicatori che permettono di ottenere dati quantitativi misurabili, che i CET inseriscono online. Tali indicatori sono stati discussi con i CET e aggiornati tenendo conto dei suggerimenti pervenuti. Dati quantitativi vengono forniti al CCNCE anche dall'AIFA per quanto riguarda la sperimentazione clinica su medicinali e dal Ministero della Salute per quanto riguarda le indagini cliniche su dispositivi medici.

¹¹ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Modalità per la richiesta di audizioni in presenza al Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici (CCNCE)*, 2025.

La competenza del CCNCE, ai sensi delle normative vigenti, è limitata alle sperimentazioni cliniche su medicinali e alle indagini cliniche su dispositivo medici. Tuttavia, l'attività dei CET è assai più ampia rispetto a tali due tipologie di studi. Pertanto il CCNCE ha predisposto anche un ulteriore monitoraggio, facoltativo per i CET, riguardante studi anche di altro tipo.

Il CCNCE ritiene importante anche un monitoraggio qualitativo, non con intento di giudicare, bensì di individuare le criticità e, se possibile, fornire supporto. Lo scopo è il miglioramento continuo.

2.2. Contratti per la sperimentazione e documenti ai sensi del regolamento (UE) 536/2014

Tra i ruoli con maggiore impatto, anche per il posizionamento dell'Italia nel contesto internazionale, vi è l'individuazione del "contenuto minimo del contratto stipulato con il centro clinico coinvolto nella sperimentazione clinica" (legge 11 gennaio 2018 n. 3, art. 2, comma 6). Il contratto è un documento di particolare importanza sotto ogni profilo: giuridico, organizzativo, clinico, etico, economico, etc. Il "contenuto minimo" potrebbe configurarsi come elenco di punti irrinunciabili da inserire nei contratti. Tuttavia, fin dall'inizio il CCNCE ha scelto una via diversa, redigendo l'intero schema di contratto per le varie tipologie di studi: il "Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali"¹², il "Contratto per la conduzione di sperimentazione clinica indipendente su medicinali"¹³, il "Contratto per la conduzione di indagine clinica su dispositivo medico non marcato CE oppure marcato CE ma utilizzato al di fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso"¹⁴, il "Contratto per la conduzione di indagine clinica finalizzata a valutare ulteriormente un dispositivo medico marcato CE e utilizzato nell'ambito della sua destinazione d'uso"¹⁵. Vi è stato un pressoché unanime invito da istituzioni, promotori, comitati etici e altri attori coinvolti nelle sperimentazioni nel sollecitare verso la redazione dei testi completi e non di un semplice elenco: tra l'altro, il testo completo favorisce l'armonizzazione, facilita promotori, centri di ricerca, comitati etici. I testi sono vincolanti, ma è riconosciuta la necessaria flessibilità: possono essere accettati adattamenti, purché nel rispetto dei contenuti minimi.

I testi dei contratti sono disponibili anche in lingua inglese: ciò è essenziale per favorire l'esecuzione in Italia di sperimentazioni i cui promotori sono all'estero. I contratti sono accompagnati da "Guida" (anch'essa disponibile sia in italiano, sia in inglese) in cui il CCNCE fornisce varie indicazioni operative.

I contratti sono soggetti a periodici aggiornamenti. Le modifiche adottate non derivano da carenze nelle versioni precedenti, bensì dalla necessità di allineare i contratti all'evoluzione della normativa e della metodologia di ricerca. Alcune modifiche sono adottate anche sulla base dell'esperienza con l'uso e dal costante confronto con vari attori coinvolti, che consentono di individuare possibili miglioramenti. In tale senso, le modifiche successive non sono indice di carenze precedenti, bensì di volontà di miglioramento

¹² Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali*, 22 maggio 2024.

¹³ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali*, 22 maggio 2024.

¹⁴ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Contratto per la conduzione di indagine clinica su dispositivo medico non marcato CE oppure marcato CE ma utilizzato al di fuori dell'ambito della sua destinazione d'uso*, 10 novembre 2022.

¹⁵ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Contratto per la conduzione di indagine clinica finalizzata a valutare ulteriormente un dispositivo medico marcato CE e utilizzato nell'ambito della sua destinazione d'uso*, 10 novembre 2022.

continuo. Lievi modifiche recenti hanno riguardato, per esempio, il mandato dei rappresentanti del promotore della sperimentazione, la continuità terapeutica dopo la conclusione della sperimentazione, gli studi decentralizzati. Ovviamente gli aggiornamenti si susseguono con adeguati lassi temporali, al fine di non creare difficoltà alle parti che adottano i contratti.

Il CCNCE ha anche messo a disposizione dei CET la *modulistica* necessaria per la valutazione delle sperimentazioni cliniche.

Infatti, con la legge 3/2018 (art. 2, comma 10) si stabilisce che i CET “sono competenti per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II della relazione di valutazione, di cui all’articolo 7 del citato regolamento (UE) 536/2014”.

Come noto, il regolamento (UE) 536/2014 prevede che le relazioni di valutazione siano divise in due parti: parte I (parte internazionale e comune per tutti gli Stati che partecipano alla sperimentazione) e parte II (parte nazionale, con peculiarità specifiche nei singoli Stati).

La parte I è oggetto dell’art. 6 del regolamento, la parte II dell’art. 7.

Nella parte II ciascuno Stato membro interessato valuta, in relazione al proprio territorio, la domanda di autorizzazione per quanto riguarda: consenso informato; retribuzione o indennizzo dei soggetti; arruolamento dei soggetti; trattamento dei dati; idoneità individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione; idoneità siti di sperimentazione; risarcimento danni; conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

In Italia tale valutazione è affidata ai CET. Il CCNCE ha adottato una serie di documenti a tale scopo, adattando al contesto italiano i documenti messi a disposizione dall’Expert Group on Clinical Trials (CTEG) della Commissione Europea. Gli adattamenti si sono resi necessari per adeguarli, per esempio, alle disposizioni nazionali riguardanti il conflitto di interessi. Sono stati, così, adottati i modelli “Dichiarazione di interessi”, “Indennità per i partecipanti alla sperimentazione”, “Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione”. “Conformità alle norme applicabili degli Stati membri per la raccolta, la conservazione e l’uso futuro di campioni biologici umani”. Per facilitare e ottimizzare l’utilizzo di tali documenti, il CCNCE ha adottato una “Guida alla valutazione di cui all’art. 7 del Reg. (UE) 536/2014”.

Anche la modulistica per la valutazione di cui all’art. 7 del Regolamento 536/2014 e la relativa Guida sono periodicamente aggiornati dal CCNCE.

L’informativa fornita al potenziale partecipante di una sperimentazione e la modalità di espressione del consenso sono elementi di particolare rilevanza. Nella parte II della relazione di valutazione sono *inclusi informazione e consenso*: la loro valutazione è affidata ai CET. A tale scopo il CCNCE ha adottato il documento “Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche” con annessi un “Modulo consenso adulti”, un “Modulo consenso genitori tutore legale”, un “Modulo minore maturo”, un’ “Informativa minore”.

A differenza dei contratti e della modulistica sopra elencata, i documenti riguardanti l’informazione e il consenso adottati dal CCNCE non sono vincolanti: i promotori e i centri di sperimentazione possono adottare documenti propri, purché nel rispetto dei contenuti minimi previsti nelle “Linee di indirizzo” e relativa modulistica.

Come gli altri documenti, le “Linee di indirizzo” riguardanti l’informazione e il consenso, nonché la relativa modulistica, sono oggetto di periodica revisione dal CCNCE.

2.3. Documenti di analisi e indirizzo

Durante il secondo mandato (2021-2024), il CCNCE ha redatto e adottato alcuni documenti di analisi e indirizzo su temi di particolare rilevanza: “Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici”¹⁶, “Ricerca osservazionale: un pilastro nel processo di produzione di conoscenza”¹⁷, “Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale”¹⁸.

Con il primo documento si è voluto offrire ai CET, ma anche a tutti coloro che sono coinvolti in indagine cliniche sui dispositivi medici, una panoramica sugli aspetti regolatori e sulle implicazioni di etica delle indagini cliniche su dispositivi medici, nonché indicazioni operative per la loro valutazione. La rilevanza di tale documento deriva anche dal fatto che, come si evince da quanto finora esposto e come si esplicherà ulteriormente nel seguito, il CCNCE è stato concepito con riferimento prevalentemente al quadro regolatorio riguardante le sperimentazioni cliniche su medicinali, pur assegnando a esso competenza sia sulle sperimentazioni cliniche sui medicinali, sia sulle indagini cliniche sui dispositivi medici. L'importanza dei dispositivi medici, però, non è inferiore rispetto ai medicinali.

La ricerca osservazionale, oggetto del secondo documento, ha potenzialità notevoli. Significativo è il fatto che il sottotitolo del documento adottato dal CCNCE definisca la ricerca osservazionale come “pilastro nella produzione di conoscenza”. La ricerca osservazionale farmacologica non sostituisce la sperimentazione clinica: è ad essa complementare e consente di conseguire “dal mondo reale” evidenze che il contesto completamente controllato della sperimentazione clinica non consente raggiungere. La ricerca osservazionale non farmacologica spazia in ogni ambito: il suo valore è in continua crescita anche sulla base della continua crescita nella produzione e immagazzinamento di dati. Con il documento il CCNCE ha voluto mettere a disposizione uno strumento utile a chi pianifica, svolge e valuta ricerca di tipo osservazionale. In particolare, il documento offre indicazioni operative per i CET: tutti i sondaggi effettuati dal CCNCE sui comitati etici (comitati etici locali prima, e CET poi), e dei quali si accennerà nel seguito, hanno confermato che una larga parte degli studi valutati dai CET è di tipo osservazionale non farmacologico.

Una larga parte degli studi valutati dai CET sono di tipo osservazionale non farmacologico: con il documento il CCNCE ha voluto contribuire all'efficace svolgimento dell'attività dei CET, che in larga parte riguarda studi di tipo diverso rispetto alle sperimentazioni farmacologiche.

Il terzo documento riguarda la protezione dei dati personali nella ricerca osservazionale. Pertanto, esso prosegue quanto già delineato nel documento precedente. Tutti coloro che sono coinvolti nella ricerca sono consapevoli che il trattamento dei dati personali presenta notevoli criticità. Le criticità delle basi giuridiche e della loro applicazione al trattamento dei dati personali negli studi clinici osservazionali vengono presentate nel documento nella prospettiva etica, metodologica e operativa. Vengono analizzate diverse proposte di superamento di tali criticità e di semplificazione del quadro normativo mediante principi e procedure uniformi per una governance dei dati condivisa, per un ripensamento del principio di responsabilità (accountability), per nuove forme di consenso, per l'uso del pubblico interesse come base

¹⁶ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici*, Versione 2. 11 agosto 2022.

¹⁷ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Ricerca osservazionale: un pilastro nel processo di produzione di conoscenza*. Versione 1, 26 luglio 2022.

¹⁸ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Criticità etiche e normative nel trattamento dei dati personali sanitari nella ricerca osservazionale*, 6 aprile 2023.

del trattamento dei dati. Nelle considerazioni conclusive il CCNCE individua come prioritarie le proposte di un impegno pubblico alla partecipazione nella governance dei dati sanitari di tutti gli attori coinvolti nella ricerca, in modo particolare dei pazienti e una maggiore liberalizzazione dell'uso dei dati sanitari e di ricerca come dati disponibili per la comunità scientifica a valle di una convenzione di adeguata pseudonimizzazione dei dati stessi.

Altri documenti di indirizzo adottati nel secondo mandato derivano non da spontanee decisioni maturate dal CCNCE sulla base delle maggiori criticità riscontrate nell'attività dei comitati etici, bensì da necessità derivanti dalla normativa.

Tra questi vi è, per esempio, il testo "Linee di indirizzo per i regolamenti di funzionamento dei Comitati Etici Territoriali"¹⁹, adottato dal CCNCE a seguito dei decreti ministeriali riguardanti l'individuazione dei quaranta CET²⁰ e la definizione dei criteri per la loro composizione e il loro funzionamento²¹. Infatti, ai sensi del decreto 30 gennaio 2023 (art. 3, comma 8) "(l)e regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano assicurano l'uniformità dei regolamenti di funzionamento per i rispettivi CET laddove ne insistano più di uno, anche in accordo alle linee di indirizzo generali del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici". Nelle "Linee di indirizzo" redatte dal CCNCE si elencano gli elementi che i regolamenti adottati dai CET devono necessariamente includere e regolare.

3. Punti in evidenza: competenze del CCNCE

Il primo mandato del CCNCE è iniziato con il decreto del Ministro della Salute 19 aprile 2018 di nomina del primo mandato (2021-2024). Per oltre cinque anni (intero primo mandato e oltre due anni del secondo mandato), il CCNCE ha lavorato in assenza dei CET. Infatti, il decreto 26 gennaio 2023 "Individuazione di quaranta comitati etici territoriali" è in vigore dal 7 giugno 2023. Fino a tale data, il CCNCE ha lavorato con i precedenti Comitati Etici locali, istituiti ai sensi del decreto 8 febbraio 2013, ed ha predisposto quanto necessario per l'operatività della rete dei nuovi CET. In alcune Regioni la nomina dei componenti e l'inizio dell'operatività dei CET è avvenuta con alcuni mesi di ritardo rispetto al 7 giugno: per un'operatività quasi totale della rete di CET si è dovuto attendere l'inizio del 2024. Dalla loro istituzione, il CCNCE ha lavorato in continuo contatto con i CET.

Le principali problematiche che riguardano il CCNCE sono strettamente intersecate, e parzialmente sovrapposte, con le problematiche che riguardano i CET e, più in generale, l'intera regolamentazione ed organizzazione della ricerca.

Non è, quindi, possibile, scindere ciò che riguarda il CCNCE dal contesto, né è possibile affrontare in questa sede globalmente tutte le criticità. Pertanto, ci si soffermerà soltanto su alcuni elementi di particolare rilievo.

¹⁹ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Linee di indirizzo per i regolamenti di funzionamento dei Comitati Etici Territoriali*, 28 luglio 2023.

²⁰ Ministero della Salute, *Decreto del Ministro della Salute. Individuazione di quaranta comitati etici territoriali*.

²¹ Ministero della Salute, *Decreto 30 gennaio 2023. Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali*.

Tra questi vi è certamente il confine delle competenze del CCNCE. Si evidenziano qui quattro punti in particolare, riguardanti: le funzioni del CCNCE, i ruoli dei CET e del CCNCE nella valutazione delle sperimentazioni cliniche, i ruoli dei Comitati Etici Locali (CEL), i rapporti tra istituzioni.

3.1. Funzioni del CCNCE rispetto alle funzioni dei CET

Le funzioni del CCNCE sono riportate sopra, nel paragrafo 1.

Le funzioni dei CET sono assai più ampie rispetto alle funzioni attribuite al CCNCE.

Infatti, ai sensi del decreto del Ministro della Salute 26 gennaio 2023 “Individuazione di quaranta comitati etici territoriali” (art. 1):

(omissis comma 1)

“2. I comitati etici territoriali (...) sono competenti in via esclusiva per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II dell’art. 7 del regolamento (UE) n. 2014/536, richiamato in premessa, e, come consentito dall’art. 4 del medesimo regolamento, congiuntamente con l’Autorità competente, per la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all’art. 6 del citato regolamento (UE) n. 2014/536. Essi sono, altresì, competenti in via esclusiva per la valutazione di indagini cliniche sui dispositivi medici e di studi osservazionali farmacologici.”

“3. I comitati etici territoriali esercitano, altresì, le attività di cui al comma 2 sin qui svolte dai comitati etici esistenti, altrimenti definiti comitati etici locali.”

Ai sensi del decreto 3 del Ministro della Salute 30 gennaio 2023 “Definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali”:

- “1. I comitati etici territoriali (di seguito indicati anche come «CET») di cui all’art. 2, comma 7, della legge n. 3 del 2018, e i comitati etici a valenza nazionale (di seguito indicati anche come «CEN») di cui all’art. 2, comma 9, della medesima legge n. 3 del 2018, sono organismi indipendenti ai quali sono attribuite le competenze di cui al comma 10 del citato art. 2, ivi inclusa la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all’art. 6 del regolamento (UE) n. 536/2014 congiuntamente con l’Autorità competente. I CET e i CEN sono, altresì, competenti in via esclusiva per la valutazione di indagini cliniche sui dispositivi medici e di studi osservazionali farmacologici.”
- “2. I CET e i CEN hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela e sono incaricati di rendere pareri ai fini del regolamento (UE) n. 536/2014 che tengano conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare dei pazienti o delle loro organizzazioni.”
- “3. I CET e i CEN possono esercitare anche le attività sin qui svolte dai comitati etici esistenti (di seguito indicati come «comitati etici locali»), concernenti ogni altra questione sull’uso dei medicinali e dei dispositivi medici, sull’impiego di procedure chirurgiche e cliniche o relativa allo studio di prodotti alimentari sull’uomo generalmente rimessa, per prassi internazionale, alle valutazioni dei comitati, inclusa qualsiasi altra tipologia di studio avente altro oggetto di indagine solitamente sottoposta al parere dei comitati, nonché le funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività di ricerca clinica e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona, ove non già attribuite a specifici organismi.”



Si noti che con la precedente disciplina dei comitati etici (decreto del Ministro della Salute 8 febbraio 2013 “Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici”²²), i comitati stessi “hanno la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere delle persone in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela” (art. 2, comma 1) e “(o)ve non già attribuita a specifici organismi, i comitati etici possono svolgere anche funzioni consultive in relazione a questioni etiche connesse con le attività scientifiche e assistenziali, allo scopo di proteggere e promuovere i valori della persona. I comitati etici, inoltre, possono proporre iniziative di formazione di operatori sanitari relativamente a temi in materia di bioetica”.

Dunque, la normativa attribuisce al CCNCE funzioni limitate alla valutazione di sperimentazioni cliniche su medicinali (e, specificamente, alla parte II della relazione di valutazione, di cui all’art. 7 del regolamento (UE) 536/2014) e alle indagini cliniche sui dispositivi medici. Il decreto 30 gennaio 2023, invece, attribuisce ai CET compiti riferiti non solo alla valutazione di sperimentazioni cliniche su medicinali e alle indagini cliniche su dispositivi medici, ma anche a “qualsiasi altra tipologia di studio avente altro oggetto di indagine solitamente sottoposta al parere dei comitati”.

Le indagini effettuate dal CCNCE effettuate tra il 2019 e il 2024 attestano che la valutazione di sperimentazioni cliniche su medicinali costituisce non oltre il 25% dell’attività dei comitati etici. La restante parte riguarda studi di altro tipo (cfr. in proposito “Relazione di attività del CCNCE (maggio 2021 - maggio 2024)”²³ e “Rapporto del CCNCE sui 40 Comitati Etici Territoriali”²⁴).

3.2. Ruoli dei CET e del CCNCE nella valutazione delle sperimentazioni cliniche

Vi è un ulteriore problema rilevante riguardante i confini delle competenze. Essi derivano non dalla normativa italiana, bensì dal regolamento (UE) 536/2018. Come noto, il regolamento stabilisce la divisione della relazione di valutazione in due parti, affidate a due diversi organi di valutazione.

La parte I è oggetto dell’art. 6 del regolamento e può essere considerata la parte “internazionale” (spesso definita anche “parte scientifica”), comune per tutti gli stati partecipanti. Essa riguarda:

- aspetti generali del protocollo di studio, comuni per ogni Stato che partecipa.
- appartenenza alla categoria delle sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento;
- conformità al capo V [del regolamento] per quanto riguarda:
 - ➔ benefici terapeutici e per la salute pubblica;
 - ➔ rischi e gli inconvenienti per il soggetto;
- conformità ai requisiti in materia di fabbricazione e importazione dei medicinali sperimentali e dei medicinali ausiliari;
- conformità ai requisiti di etichettatura;
- completezza e adeguatezza del dossier per lo sperimentatore.

In Italia l’autorità competente per la valutazione della parte I è l’AIFA.

²² Ministero della Salute, *Decreto 8 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*.

²³ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Relazione di attività del CCNCE (maggio 2021 - maggio 2024)*, 22 maggio 2024.

²⁴ Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, *Rapporto del CCNCE sui 40 Comitati Etici Territoriali*. 22 maggio 2024.

La parte II è oggetto dell'art. 7 del regolamento e può essere considerata la parte "nazionale" (spesso definita anche "parte etica"), con peculiarità locali. Si riportano qui gli elementi inclusi nella parte II, già indicati nel paragrafo 2.2 del presente articolo:

- consenso informato;
- retribuzione o indennizzo dei soggetti;
- arruolamento dei soggetti;
- trattamento dei dati;
- idoneità individui coinvolti nella conduzione della sperimentazione;
- idoneità siti di sperimentazione;
- risarcimento danni;
- conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto.

In Italia l'organo competente per la valutazione della parte II è il CET.

Risulta evidente che il CET non può valutare adeguatamente la parte II, in particolare l'adeguatezza dell'informazione del consenso, senza avere esaminato i rischi e i benefici, e più in generale il protocollo. Rischi e benefici, però, sono oggetto della parte I.

La cesura tra parte I e parte II compromette l'efficacia e l'adeguatezza della valutazione effettuata dai CET. Infatti, tutti i più autorevoli documenti di indirizzo sui comitati etici riconoscono che eticità e scientificità sono profondamente interconnesse e non è possibile valutare l'eticità senza considerare la scientificità. Per esempio nella Linea Guida n. 23 si stabilisce: "Il comitato etico deve sempre avere la possibilità di unire revisione scientifica e revisione etica al fine di garantire il valore sociale della ricerca (...). La revisione etica deve considerare, tra gli altri aspetti: il disegno dello studio; le disposizioni per minimizzare il rischio; un adeguato bilanciamento dei rischi in relazione ai potenziali vantaggi individuali per i partecipanti e al valore sociale della ricerca; la sicurezza del sito di sperimentazione; gli interventi medici e il monitoraggio della sicurezza durante lo studio; la fattibilità della ricerca"²⁵.

In realtà, il regolamento (UE) 536/2014 riconosce la possibilità che il comitato etico competente sulla parte II partecipi anche alla valutazione della parte I. Infatti, al "considerando" si afferma: "La facoltà di stabilire quali siano l'organismo o gli organismi appropriati ai fini della valutazione della domanda di autorizzazione a condurre una sperimentazione clinica e di organizzare la partecipazione dei comitati etici entro i termini per l'autorizzazione a detta sperimentazione clinica previsti nel (...) regolamento dovrebbe essere lasciata allo Stato membro interessato". Inoltre, all'art. 4 del medesimo regolamento si afferma: "La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica (...) e alla parte II di tale relazione di valutazione".

L'Italia ha colto tale opportunità. Infatti, all'art. 2 del decreto 26 gennaio 2023 "Individuazione di quaranta comitati etici territoriali" è stabilito: "I comitati etici territoriali di cui al comma 1 sono competenti in via esclusiva per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui medicinali per uso umano di fase I, II, III e IV per gli aspetti compresi nella parte II dell'art. 7 del regolamento (UE) n. 2014/536

²⁵ Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS (In collaboration with WHO), *International ethical guidelines for health-related research involving humans*, 2016.



[sic], richiamato in premessa, e, come consentito dall'art. 4 del medesimo regolamento, congiuntamente con l'Autorità competente, per la valutazione degli aspetti relativi al protocollo di studio, compresi nella parte I della relazione di valutazione di cui all'art. 6 del citato regolamento (UE) n. 2014/536 [sic]".

Tuttavia, resta il fatto che il regolamento ha creato una frattura in un oggetto unitario.

Quanto sopra osservato circa le competenze suscita inevitabilmente una considerazione sulla *collocazione* dell'ISS presso l'AIFA, che fornisce il supporto di Segreteria. Il CCNCE è un organo indipendente, nominato dal Ministro della Salute. L'indipendenza è un requisito essenziale tanto per i comitati etici come per il Centro che coordina i comitati stessi.

Il supporto dato al CCNCE è prezioso non solo in termini organizzativi, ma anche di confronto sui contenuti. Tuttavia, sono evidenti anomalie e criticità.

Innanzitutto, pur riconoscendo l'indipendenza del CCNCE, l'AIFA ha possibilità di esercitare un controllo su esso, per esempio per la pubblicazione dei documenti.

Il fatto che vi sia tale possibilità di controllo merita attenzione anche per il fatto che l'AIFA non è un organo indifferente rispetto al CCNCE, bensì è l'autorità competente su tutto il percorso che, dalla sperimentazione, porta alla commercializzazione e all'utilizzo dei farmaci su tutto il territorio nazionale.

Inoltre, si è sopra evidenziato che la competenza del CCNCE è limitata a meno del 25% della reale attività dei CET. Tale parte minoritaria include soltanto sperimentazioni cliniche su medicinali e indagini cliniche su dispositivi medici. Le autorità competenti sono, rispettivamente l'AIFA e il Ministero della Salute. La collocazione presso la prima sbilancia verso il farmaco, ma il dispositivo medico non è di minore importanza, specialmente in un'epoca di imponente evoluzione tecnologica.

3.3. Ruoli di altri comitati etici e del CCNCE

Il decreto 26 gennaio 2023 riconosce anche "Comitati Etici Locali" (CEL). Essi derivano dal fatto che, prima dell'assetto attuale, erano operativi in Italia novanta comitati etici registrati nell'Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica presso l'AIFA. Nel passaggio dalla normativa precedente (legge 8 novembre 2012 n. 189²⁶ e decreto 8 febbraio 2013²⁷) alla normativa attuale (legge 3/2018 e successivi decreti attuativi), ci si è posti, quindi, l'interrogativo sul destino dei cinquanta comitati etici non inclusi nella lista dei quaranta CET. Ai sensi del decreto 26 gennaio 2023 (art. 1 comma 4), "(l)e regioni hanno facoltà di mantenere operativi i comitati etici esistenti nel territorio di competenza, ma non inclusi nell'elenco di cui al comma 1, provvedendo, in tal caso, alla nomina dei rispettivi componenti (...). Tali comitati operano per funzioni diverse da quelle attribuite in via esclusiva ai comitati etici territoriali e ai comitati etici a valenza nazionale". In alcune Regioni non è stato necessario decidere se mantenere comitati etici locali: infatti, esse erano sede di un solo comitato prima del nuovo assetto e restano sede di un solo comitato. Tra le Regioni

²⁶ Legge 8 novembre 2012, n. 189, *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*.

²⁷ Ministero della Salute, *Decreto 8 febbraio 2013, Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici*.

che erano sede di più comitati, due soltanto hanno mantenuto comitati etici locali: Puglia²⁸ (n. 2) e Sicilia²⁹ (n. 6). Pertanto, i CEL non sono accessibili e operativi a livello nazionale. Inoltre, tali comitati operano in condizioni difficoltose a causa dell'assenza di una normativa organica che ne disciplini il funzionamento, di un coordinamento, di adeguati sostegni economici.

Anche per i CEL sarebbe necessario un adeguato coordinamento (che, allo stato attuale della normativa, il CCNCE può fornire). La necessità deriva in particolare dal fatto che i CEL hanno competenza assai vaste. Infatti, esse includono qualsiasi tipo di studio, con esclusione dei soli studi riservati ai CET (sperimentazioni cliniche su medicinali, indagini cliniche su dispositivi medici, studi osservazionali farmacologici). Come si è sopra riferito, le tipologie di studio "riservate" costituiscono una parte minoritaria degli studi che vengono sottoposti alla valutazione dei comitati etici.

3.4. Rapporti tra istituzioni

Il tema delle competenze include un ulteriore aspetto, determinante ai fini dell'efficacia: sui CET hanno competenza il CCNCE, l'AIFA e il Ministero della Salute. È indispensabile ottimizzare l'efficacia tra le istituzioni. Si esprimono qui tre considerazioni in proposito.

3.4.1. La rete dei CET

I comitati etici in generale, e i CET nello specifico, usualmente non godono di buona fama: essi sono spesso considerati uno dei più ingombranti ostacoli alla ricerca, e in particolare alla sperimentazione clinica sui medicinali. Occorre smentire ciò con fermezza.

In tutto il tempo precedente l'attuale assetto (decreto 26 gennaio 2023), pur essendo formalmente stabilite scadenze entro le quali provvedere alla valutazione, poteva accadere che i comitati etici facessero attendere i ricercatori per tempi inaccettabilmente lunghi prima di esprimere la valutazione.

Con il nuovo assetto, derivante dal regolamento (UE) il CET ha disposizione fino a 45 giorni (estensibili di altri 31 in caso di particolari circostanze). Oltre tale scadenza, si applica la cosiddetta "no conclusion", che equivale a "silenzio-assenso": se il CET non si è espresso entro il termine (per qualsiasi motivo: assenza di osservazioni da esprimere, impossibilità di provvedere entro la scadenza, difficoltà tecnica per la gestione dei documenti nel sistema elettronico), lo studio è considerato approvato dal CET. Il meccanismo suscita legittime perplessità: si sta, infatti, sollecitando i CET a esprimersi comunque, anche in assenza di osservazioni in merito allo studio, al fine di evitare che la "no conclusion" sia causata da impedimenti operativi. In ogni caso, non è tecnicamente possibile nel CTIS far attendere la valutazione oltre il termine temporale stabilito. Pertanto, è impossibile che i CET causino ritardi nella valutazione di sperimentazioni cliniche.

Per studi diversi dalle sperimentazioni cliniche, raramente eventuali ritardi sono causati da negligenze e inefficienze: spesso la causa dipende dalle lacune, frammentazioni, inadeguatezza nella regolamentazione riguardante studi diversi dalle sperimentazioni cliniche.

²⁸ Regione Puglia, *Deliberazione della Giunta Regionale 22 maggio 2023, n. 712 Riorganizzazione dei Comitati Etici della Regione Puglia in attuazione dei Decreti del Ministro della Salute del 26, 27 e 30 gennaio 2023 - Definizione modalità di nomina dei componenti dei Comitati Etici Territoriali (CET) e Locali (CEL) in fase di prima applicazione della norma nazionale e misure per assicurare il passaggio di funzioni tra i Comitati Etici.*

²⁹ Regione Sicilia, *Decreto Assessorato della Salute 7 giugno 2023. Norme per la composizione e il funzionamento del Comitato Etico Territoriale e dei Comitati Etici Locali della Regione Siciliana.*

Inoltre, occorre considerare che se nel precedente assetto la nomina dei componenti dei comitati era affidata ai direttori o presidenti delle istituzioni presso le quali i comitati etici avevano sede, la normativa vigente prevede che i componenti dei CET siano nominati dalle Regioni. Le Regioni selezionano i componenti tra esperti di comprovata esperienza: pertanto, i componenti dei CET sono in genere persone con robusta competenza in tema di ricerca.

3.4.2. Rapporti tra CCNCE, AIFA, Ministero della Salute, Regioni

Numerose istituzioni hanno competenza e intervengono sull'organizzazione e funzionamento dei CET. In particolare: CCNCE, AIFA, Ministero della Salute, Regioni. A tali istituzioni occorre aggiungere le strutture presso le quali i CET operano: infatti, sebbene i CET debbano mantenere totale indipendenza rispetto alle strutture ospitanti, queste offrono un supporto determinante per il funzionamento dei CET mettendo a disposizione le Segreterie Tecnico-Scientifiche.

In tale scenario si è inserito, con un ruolo di grande rilievo, il Tavolo di Lavoro in materia di ricerca clinica del Ministero della Salute: dal 13 gennaio 2023 è istituito dal Ministro della Salute un tavolo tecnico con competenza dapprima limitata alla sperimentazione clinica sui medicinali^{30 31}, poi anche alle indagini cliniche su dispositivi medici³², successivamente ampliando ancora all'intera ricerca clinica, anche con integrazione dei componenti³³.

Il Tavolo ministeriale ha il compito di rivedere l'intero assetto normativo della ricerca clinica e di formulare proposte di revisione e riforma. L'interazione tra Tavolo e CCNCE è essenziale. Fin dall'inizio e a tutt'oggi, tale interazione è favorita dal fatto che numerosi componenti del CCNCE (incluso lo stesso Presidente) sono anche componenti del Tavolo.

Dunque, è essenziale che tutte le istituzioni collaborino in completo coordinamento.

L'organizzazione sanitaria è materia oggetto di vastissima letteratura. Uno studio³⁴ sull'efficacia dei rapporti tra istituzioni coinvolte nella governance della ricerca è esemplificativo della necessità di adeguato coordinamento. In esso sono stati individuati 1455 articoli riguardanti interventi dei Governi per facilitare e ottimizzare la valutazione, inclusi gli aspetti di etica, delle sperimentazioni, 295 documenti sono stati analizzati integralmente full text. 38 di questi forniscono dati su 45 interventi.

L'esito degli interventi è stato nel 59% dei casi positivo, nel 18% nullo e nel 23% dei casi negativo.

Il 23% degli esiti negativi non è poco. Le cause principali sono state: procedure di "application centralizzate e uniche" ("Single centralised application process"), nonché inadeguata considerazione di un ambiente di ricerca più vasto ("Inadequate consideration of wider research environment").

Gli autori dello studio affermano:

³⁰ Ministero della Salute, *Decreto 13 gennaio 2023. Istituzione del Tavolo di Lavoro in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*.

³¹ Ministero della Salute, *Decreto 11 gennaio 2023. Istituzione del Tavolo di Lavoro in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano*.

³² Ministero della Salute, *Decreto 5 aprile 2024. Istituzione del Tavolo di lavoro in materia di ricerca clinica con farmaci e dispositivi medici per uso umano*.

³³ Ministero della Salute, *Decreto 13 giugno 2025. Istituzione del Tavolo di lavoro in materia di ricerca clinica*.

³⁴ S. CROSBY, E. RAJADURAI, S. JAN, R. HOLDEN, B. NEAL, *The effects of government policies targeting ethics and governance processes on clinical trial activity and expenditure: a systematic review*, in *Humanities and Social Sciences Communications*, 2022 (9, 1), 266.

Focus on - Proceedings

“Degli 11 tentativi di riformare i sistemi etici per i quali erano disponibili dati sui risultati, 6 sono stati positivi, 4 nulli e uno negativo. Gli effetti positivi sono derivati per lo più da interventi che hanno implementato “linee guida sull’ambito”, posto aspettative su “tempistica definita” sui processi di revisione o stabilito “accettazione reciproca” dei risultati della revisione all’interno dei comitati etici. Per i quattro interventi che hanno riportato effetti nulli, ciò è stato attribuito principalmente al fatto che gli interventi erano di buona progettazione ma non erano stati realizzati con la fedeltà prevista. Ad esempio, la mancanza di tecnologie o infrastrutture abilitanti ha fatto sì che l’impatto delle riforme fosse modesto. L’effetto negativo di un intervento etico è stato osservato nel Regno Unito ed è stato attribuito all’introduzione di un nuovo formato di presentazione, la cui compilazione secondo i ricercatori richiedeva molto tempo e che i comitati etici non erano completamente attrezzati per valutare. Le caratteristiche distintive che hanno portato a questo risultato negativo sono state un unico processo di candidatura centralizzato e una considerazione inadeguata del contesto di ricerca più ampio”.

Gli autori concludono nei termini seguenti: “I nostri dati mostrano che i governi possono perseguire programmi di riforma della sperimentazione clinica mirati all’etica e ai processi di governance con una ragionevole aspettativa di aumento dell’attività e della spesa della sperimentazione clinica. Laddove i governi realizzano una maggiore attività di sperimentazione clinica, c’è anche una ragionevole aspettativa che il settore della ricerca, il sistema sanitario, la comunità e l’economia ne trarranno beneficio e c’è un’alta probabilità che i costi dei processi di riforma saranno compensati. Esiste, tuttavia, anche il rischio evidente che le riforme attuate in modo incompleto falliscano e che programmi mal concepiti rendano i processi più onerosi e riducano l’attività clinica”.

La necessità di adeguata cooperazione è quindi, evidente. Al fine di ottimizzare la cooperazione tra istituzioni, nel 2023, durante il secondo mandato, il CCNCE ha inviato al Ministero della Salute una proposta di “Disposizioni inerenti al Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici”.

3.4.3. L’intero sistema

Numerosi attori sono coinvolti nel sistema ricerca: governi, parlamenti, regioni, autorità regolatorie, comitati etici, promotori, centri clinici, strutture sanitarie, cittadini (e in particolare pazienti e loro associazioni), ed altri.

Il sistema è altamente complesso. Il buon funzionamento del sistema dipende dal buon funzionamento di ciascun elemento: se un elemento è debole o inefficiente o inefficace, l’intero sistema ne risente.

Occorre prestare sempre adeguata considerazione a ciò, anche per evitare che le carenze presenti nel sistema siano attribuite a organi che non ne sono responsabili.

