



N. 369 - 4 marzo 2022

Sperimentazione clinica di medicinali per uso umano - profili e problemi relativi all'attuazione delle norme europee e nazionali

Cenni sulla nuova disciplina dell'Unione europea in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano

La disciplina relativa alla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano è stata ridefinita, a livello di Unione europea, dal [regolamento \(UE\) n. 536/2014](#)¹. Tale disciplina trova applicazione a decorrere dal 31 gennaio 2022; l'articolo 99 del regolamento ha posto infatti la decorrenza al sesto mese successivo alla pubblicazione dell'avviso della Commissione europea sul conseguimento della piena e corretta funzionalità del portale UE e della banca dati UE, previsti dal medesimo regolamento². In base alle disposizioni transitorie³: la nuova normativa europea non trova applicazione per le richieste di autorizzazione ad una sperimentazione clinica presentate prima della suddetta data del 31 gennaio 2022, con riferimento alle quali la sperimentazione continua a essere disciplinata, per i tre anni successivi a tale data, dalla normativa del singolo Stato membro di recepimento della previgente direttiva europea⁴; le procedure definite da tale normativa nazionale, relative alla valutazione della richiesta e all'autorizzazione della sperimentazione, possono altresì continuare a trovare applicazione per le richieste presentate nel periodo 31 gennaio 2022-31 gennaio 2023.

¹ Regolamento 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](#)".

Successivamente all'adozione di tale regolamento, sono stati adottati i seguenti regolamenti delegati o di esecuzione: il [regolamento di esecuzione \(UE\) 2017/556](#) della Commissione, del 24 marzo 2017, "recante modalità dettagliate per le procedure di ispezione relative all'applicazione della buona pratica clinica a norma del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio"; il [regolamento delegato \(UE\) 2017/1569](#) della Commissione, del 23 maggio 2017, "che integra il regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio precisando i principi e le linee guida relativi alle buone prassi di fabbricazione dei medicinali sperimentali per uso umano nonché le modalità di ispezione"; il [regolamento di esecuzione \(UE\) 2022/20](#) della Commissione, del 7 gennaio 2022, "recante modalità di applicazione del regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche".

² Il suddetto avviso - contenuto nella [decisione \(UE\) 2021/1240](#) della Commissione, del 13 luglio 2021 - è stato pubblicato nella *Gazzetta ufficiale* dell'Unione europea il 31 luglio 2021.

³ Di cui all'articolo 98 del suddetto regolamento (UE) n. 536/2014.

⁴ Come accennato in nota, la precedente normativa europea era posta dalla [direttiva 2001/20/CE](#) del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, la quale è stata abrogata dal suddetto regolamento (UE) n. 536/2014.

Fatte salve le suddette norme transitorie, il regolamento (UE) n. 536/2014 si applica a tutte le sperimentazioni cliniche di medicinali per uso umano condotte nell'Unione europea⁵. Le richieste di autorizzazione e le procedure di valutazione e autorizzazione sono effettuate mediante il suddetto portale UE. I destinatari delle richieste sono lo Stato membro o gli Stati membri in cui si intende condurre la sperimentazione; la valutazione da parte degli Stati è articolata in due parti ("parte I" e "parte II"), ciascuna delle quali concerne un determinato ambito di profili⁶; per la valutazione relativa alla parte I, uno Stato è designato come relatore⁷, ai fini di un esame congiunto da parte degli Stati interessati dalla richiesta, mentre per la valutazione concernente la parte II ogni Stato interessato procede in via autonoma; ciascuno Stato interessato può negare l'autorizzazione allo svolgimento della sperimentazione sul proprio territorio sia per un dissenso relativo alla valutazione definitiva (a conclusione dell'esame congiunto) dallo Stato relatore sulla parte I sia per la propria autonoma valutazione della parte II. Le valutazioni di ogni Stato implicano una revisione scientifica ed etica; la revisione etica è svolta da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. Gli Stati membri garantiscono che tutte le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda non abbiano conflitti di interesse, siano indipendenti dal promotore, dal sito di sperimentazione clinica, dagli sperimentatori coinvolti, dai finanziatori della sperimentazione clinica e siano esenti da qualsiasi indebito condizionamento; al fine di garantire l'indipendenza e la trasparenza, gli Stati membri assicurano che tutte le persone incaricate di convalidare e valutare la domanda, in merito agli aspetti oggetto delle suddette parti I e II, non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiare l'imparzialità della valutazione (tali persone compilano ogni anno una dichiarazione sui propri interessi finanziari). Gli Stati membri garantiscono altresì che la valutazione sia effettuata congiuntamente da un numero ragionevole di persone, le quali posseggano collettivamente le qualifiche e l'esperienza necessarie, e che alla valutazione partecipi almeno un non addetto ai lavori.

Il regolamento in oggetto reca inoltre un complesso di norme relative: alla protezione dei soggetti nei confronti dei quali è svolta la sperimentazione; ai requisiti e alle responsabilità concernenti i soggetti che promuovano o conducano la sperimentazione e all'idoneità dei siti di sperimentazione; ai principi a cui la sperimentazione e il monitoraggio della stessa da parte del promotore devono conformarsi; agli adempimenti connessi alle varie fasi (avvio, conclusione, interruzione temporanea e conclusione anticipata) della sperimentazione o connessi alla manifestazione o al pericolo di eventi avversi; alla produzione ed importazione di medicinali sperimentali e di medicinali ausiliari e alla relativa etichettatura; al risarcimento degli eventuali danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione ad una sperimentazione; alla vigilanza da parte degli Stati membri ed ai controlli da parte dell'Unione europea; ai suddetti portale UE e banca dati UE; alla cooperazione tra gli Stati membri; alle tariffe in materia degli Stati mem-

⁵ Ai sensi dell'articolo 1 dello stesso regolamento. Il paragrafo 2, numero 2), del successivo articolo 2 definisce, ai fini in oggetto, come sperimentazione clinica ogni studio clinico che soddisfi 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; c) sono applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

⁶ Riguardo a tali due ambiti, cfr., rispettivamente, l'articolo 6, paragrafo 1, e l'articolo 7, paragrafo 1, del suddetto regolamento (UE) n. 536/2014. Si ricorda altresì che il successivo capo III reca una disciplina specifica sulla procedura di autorizzazione di una modifica sostanziale di una sperimentazione clinica.

⁷ La funzione di relatore è svolta dallo Stato membro interessato indicato come relatore dal promotore, fatte salve le ipotesi di cui all'articolo 5, paragrafi 1 e 2, del suddetto regolamento (UE) n. 536/2014.

bri. In merito alle norme poste sui suddetti requisiti e responsabilità dei soggetti che promuovano o conducano la sperimentazione, si rileva che: ogni sperimentazione può avere uno o più promotori (il promotore è definito come una persona, società, istituzione od organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento); la figura del promotore può coincidere con quella dello sperimentatore; quest'ultimo è definito come la persona responsabile della conduzione della sperimentazione in oggetto presso un sito e la possibilità di svolgere tale funzione è riservata ai medici nonché agli altri soggetti la cui professione sia riconosciuta dallo Stato membro interessato come abilitante al ruolo di sperimentatore⁸; gli altri soggetti coinvolti nella conduzione della sperimentazione devono essere qualificati, in termini di istruzione, formazione ed esperienza; il promotore e lo sperimentatore redigono ed applicano il protocollo della sperimentazione⁹, tenendo conto degli standard di qualità e delle linee guida [ICH](#) di buona pratica clinica, e garantiscono che la sperimentazione sia condotta in conformità al medesimo protocollo e ai principi della buona pratica clinica. Si ricorda altresì che le norme relative alla domanda di autorizzazione richiedono che: la qualifica degli sperimentatori sia descritta in un *curriculum vitae* aggiornato e in altra documentazione pertinente e che siano ivi illustrate ogni precedente formazione sui principi della buona pratica clinica e qualsiasi esperienza lavorativa nel campo delle sperimentazioni cliniche e dell'assistenza dei pazienti; sia allegata una dichiarazione scritta, debitamente giustificata, del direttore del centro clinico o istituzione a cui faccia capo il sito di sperimentazione, o di un altro responsabile (a seconda della relativa disciplina dello Stato membro), concernente l'idoneità del sito, in relazione alla natura e all'uso dei medicinali sperimentali (la dichiarazione comprende una descrizione dell'idoneità delle strutture, delle attrezzature, delle risorse umane e una descrizione delle competenze).

Cenni sulla disciplina italiana in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e sui provvedimenti attuativi da emanare

Ai fini dell'adeguamento della disciplina italiana alla nuova disciplina europea in oggetto sono intervenuti l'articolo 2 della [L. 11 gennaio 2018, n. 3](#), ed il [D.Lgs. 14 maggio 2019, n. 52](#). (quest'ultimo reca anche novelle a vari decreti legislativi precedenti). Le relative disposizioni hanno, tuttavia, demandato a provvedimenti attuativi - in larga misura ancora non adottati - la definizione di alcuni profili. In particolare, tra i provvedimenti ancora non adottati si ricordano i seguenti:

- due decreti del Ministro della salute¹⁰ che stabiliscano una nuova articolazione dei suddetti comitati etici (si ricorda che essi esprimono un parere vincolante ai fini del provvedimento di autorizzazione della sperimentazione¹¹). Uno dei due decreti deve definire un numero di comitati etici territoriali non superiore a quaranta (con la presenza di almeno un comitato etico per ciascuna regione) - nell'assetto vigente i comitati etici sono all'incirca novanta, ivi compresi quelli facenti capo ad un centro di sperimentazione e

⁸ Le norme in esame prevedono anche la possibilità che, presso il medesimo sito, vi siano più gruppi di persone, ciascuno dei quali faccia capo ad uno sperimentatore, con la figura di uno sperimentatore principale, responsabile del complessivo ambito di sperimentatori.

⁹ Il protocollo è definito come il documento in cui sono descritti gli obiettivi, il disegno, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione.

¹⁰ Cfr. i commi da 7 a 12 del citato articolo 2 della L. n. 3 del 2018.

¹¹ Il comma 10 del citato articolo 2 della L. n. 3 del 2018 prevede che i comitati etici siano competenti per la valutazione dei profili compresi nella citata parte II del processo di valutazione previsto dalla disciplina europea (al riguardo, cfr. *supra*, anche in nota).

non ad un ambito territoriale -; l'altro decreto deve introdurre (secondo una possibilità contemplata dalla normativa europea) i comitati etici a valenza nazionale, nel numero massimo di tre, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico; tale ridisegno complessivo deve determinare, dunque, la soppressione dei comitati etici diversi da quelli ad ambito territoriale o nazionale. Riguardo ai due decreti ministeriali in oggetto, quello di definizione dei comitati etici territoriali deve essere emanato previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome. Le norme di rango legislativo specificano che i comitati etici nazionali svolgono le medesime funzioni dei comitati etici territoriali ed affermano il principio dell'indipendenza di ciascun comitato e dell'assenza di rapporti gerarchici tra diversi comitati. Nelle more del ridisegno in oggetto, restano operanti anche i suddetti comitati etici non territoriali, facenti riferimento a centri di sperimentazione (sono vigenti, in ogni caso, alcuni principi di tutela, tra cui il divieto di subordinazione gerarchica del comitato etico nei confronti della struttura ove esso operi)¹². Inoltre, nelle more dell'introduzione dei comitati etici nazionali¹³, restano operanti le norme che prevedono, per il caso di sperimentazioni cliniche multicentriche (condotte solo in Italia, ovvero in Italia e in altri Paesi), l'espressione del parere motivato (sulla sperimentazione) da parte del comitato etico competente per la struttura alla quale afferisce lo sperimentatore coordinatore (oppure lo sperimentatore coordinatore per l'Italia), con la possibilità di rifiuto del contenuto del parere medesimo da parte degli altri comitati etici interessati (con effetto per gli ambiti territoriali o le strutture di propria competenza);

- un decreto del Ministro della salute¹⁴ per la definizione della disciplina sull'idoneità delle strutture presso cui viene condotta la sperimentazione clinica. Il rinvio a tale decreto è inteso esplicitamente al fine di adeguamento della relativa disciplina alle disposizioni del citato regolamento (UE) n. 536/2014;
- una determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹⁵ - successiva all'emanazione del suddetto decreto ministeriale sull'idoneità delle strutture - che deve: individuare i requisiti per l'autorizzazione dei centri alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV¹⁶, in conformità alle norme di buona pratica clinica, riconoscendo particolare valenza al coinvolgimento (da parte del centro medesimo) delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca nelle diverse fasi di sperimentazione e, in particolare, nella fase IV¹⁷; definire le procedure di autorizzazione e quelle di monitoraggio e verifica del perdurante possesso dei requisiti d'idoneità dei centri autorizzati;

¹² Cfr. il [D.M. 8 febbraio 2013](#) (il quale, peraltro, richiama, per le parti non superate dalle proprie disposizioni, il precedente D.M. 12 maggio 2006, e successive modificazioni).

¹³ Cfr. il citato comma 12 dell'articolo 2 della L. n. 3 del 2018 e l'articolo 7 del [D.Lgs. 24 giugno 2003, n. 211](#), e successive modificazioni.

¹⁴ Cfr. l'articolo 5, comma 1, del citato D.Lgs. n. 52 del 2019.

¹⁵ Cfr. il comma 2 del citato articolo 5 del D.Lgs. n. 52 del 2019.

¹⁶ Per la distinzione delle fasi nella sperimentazione clinica dei farmaci si fa rinvio alla [relativa sezione del sito internet dell'AIFA](#).

¹⁷ Si ricorda altresì che il comma 3 del suddetto articolo 5 del D.Lgs. n. 52 prevede che "nella definizione dei requisiti per l'autorizzazione di cui al presente articolo è valutata la possibilità di arruolare pazienti in base alla tipologia dei reparti presenti e delle attrezzature clinico-diagnostiche disponibili presso la struttura, nonché la possibilità di arruolare particolari tipologie di pazienti, quali quelli pediatrici o geriatrici, o affetti da specifiche patologie, con particolare riguardo alle malattie rare".

- un decreto del Ministro della salute¹⁸ per l'individuazione dei criteri e delle linee guida per l'autorizzazione dei centri alla sperimentazione clinica di medicinali per terapie avanzate, come definiti dal [regolamento \(CE\) n. 1394/2007](#)¹⁹ (ai sensi dell'articolo 2 di quest'ultimo, sono medicinali per terapie avanzate i medicinali di terapia genica, quelli di terapia cellulare somatica ed i prodotti di ingegneria tissutale, secondo le nozioni ivi poste o richiamate per ciascuna delle tre categorie²⁰);
- un decreto del Ministro della salute²¹ per la ridefinizione delle procedure di valutazione e di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Tale ridefinizione deve garantire il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, con particolare riferimento alle malattie rare;
- un provvedimento dell'AIFA²² - adottato previo parere del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici - per l'individuazione delle modalità idonee a tutelare l'indipendenza della sperimentazione clinica e a garantire l'assenza di conflitti di interesse nella valutazione delle relative domande di autorizzazione. Si ricorda che, in ogni caso, le norme di rango legislativo prevedono²³ che: i soggetti incaricati delle attività di validazione e di successiva valutazione della domanda di autorizzazione ad una sperimentazione clinica rendano, con cadenza annuale, una dichiarazione circa l'assenza di conflitti d'interesse, personali e finanziari; lo sperimentatore, a tutela dell'indipendenza e dell'imparzialità della sperimentazione clinica, dichiari 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 (tali rapporti vanno dichiarati anche qualora si costituiscano nel corso dello studio in oggetto); il comitato etico valuti - anche in momenti successivi all'inizio dello studio, qualora intervengano nuovi conflitti di interessi - i profili oggetto di tali dichiarazioni nonché l'assenza, nel capitale dell'azienda farmaceutica titolare del medicinale oggetto di studi, di partecipazioni azionarie dello sperimentatore, del coniuge o del convivente;
- un decreto del Ministro della salute²⁴, di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentita l'AIFA per i profili di propria competenza, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome, per la determinazione di una tariffa unica, a carico del promotore della sperimentazione, da applicare in modo uniforme su tutto il territorio nazionale all'atto della presentazione della domanda di autorizzazione (relativa ad una sperimentazione o ad una modifica sostanziale di una sperimentazione), nonché per la definizione delle modalità di versamento della stessa tariffa, dell'importo del gettone di presenza e dell'eventuale rimborso delle spese di viaggio per la partecipazione alle riunioni del suddetto Centro di coordinamento e a quelle dei comitati etici territoriali.

¹⁸ Cfr. il comma 4 del citato articolo 5 del D.Lgs. n. 52.

¹⁹ Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007, "sui medicinali per terapie avanzate recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004".

²⁰ Si ricorda che l'articolo 2, paragrafo 2, numero 7), del summenzionato regolamento (UE) n. 536/2014 fa rinvio alla definizione in oggetto.

²¹ Cfr. l'articolo 7 del citato D.Lgs. n. 52 del 2019.

²² Cfr. l'articolo 6, comma 1, del citato D.Lgs. n. 52 del 2019.

²³ Cfr. il suddetto articolo 6 del D.Lgs. n. 52, e successive modificazioni.

²⁴ Cfr. i commi 5 e 12 del citato articolo 2 della L. n. 3 del 2018.

La mancata adozione dei provvedimenti attuativi previsti dalle suddette norme di rango legislativo pone un problema di mancato adeguamento alla disciplina europea summenzionata - in particolare, per l'assenza di ridefinizione sia dei requisiti d'idoneità dei centri di sperimentazione e dei relativi siti sia delle procedure di autorizzazione e di quelle di monitoraggio e verifica del perdurante possesso dei requisiti d'idoneità dei centri autorizzati e per l'assenza del suddetto ridisegno dei comitati etici, il quale deve garantire la completa separazione degli stessi dai centri di sperimentazione e l'indipendenza di giudizio -. A regime, dunque, in mancanza del suddetto adeguamento, emergerebbero diversi ostacoli alle sperimentazioni, con l'esaurirsi delle possibilità di applicazione - secondo la fase transitoria ricordata all'inizio della presente nota breve - della normativa del singolo Stato membro di recepimento della previgente direttiva europea; inoltre, i soggetti operanti nel settore rilevano che, già nella fase attuale, si profila il rischio che lo Stato italiano non sia tra i destinatari di numerose richieste di autorizzazione a sperimentazioni da condurre in una pluralità di Paesi, in quanto i promotori e gli sperimentatori potrebbero preferire avvalersi subito della procedura centralizzata, che si basa sul suddetto portale UE e che richiede l'adeguamento degli Stati interessati alla nuova disciplina europea; a tale fenomeno conseguirebbe già nell'attuale fase una limitazione delle possibilità sia di svolgimento di attività di ricerca in Italia sia di fruizione di medicinali sperimentali da parte di pazienti residenti nel territorio italiano.

a cura di Mario Bracco