



## Ordine internazionale e diritti umani

International Legal Order and Human Rights  
Ordenamiento Jurídico Internacional y Derechos Humanos  
Ordre juridique international et Droits de l'Homme

### OSSERVATORIO SUL DIRITTO DELLA BIOETICA N. 4/2014

#### 1. NOTA INTRODUTTIVA

L'Osservatorio (che, è bene sottolineare, si avvale fin dall'inizio del patrocinio della Cattedra Jean Monnet di diritto della bioetica conferita "Ad Personam" dalla Commissione europea ed attivata presso la Sapienza di Roma) presenta un contributo dedicato al tema della sperimentazione clinica di medicinali.

Il contributo esamina la disciplina introdotta dal regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio n. 536/2014 del 16 aprile 2014, che nell'arco dei prossimi mesi succederà gradualmente alla direttiva n. 2001/20. La nuova disciplina incide sensibilmente, per la terza volta in poco più di dieci anni, sulle competenze e sulle funzioni dei Comitati etici, che, con la "riforma" del 2001, erano stati trasformati da fori puramente consultivi e di promozione del dibattito bioetico in organismi dotati di poteri vincolanti nel quadro delle procedure di autorizzazione dei *trials* clinici. Con il nuovo regolamento, i Comitati etici, da taluni accusati di rendere farraginose e, soprattutto, più costose le sperimentazioni di farmaco, vengono relegati ad un ruolo secondario, non senza conseguenze per la tutela dei soggetti coinvolti nei *trials*.

LUCA MARINI



### OSSERVATORIO SUL DIRITTO DELLA BIOETICA N. 4/2014

#### 2. *CLINICAL TRIALS*: IL REGOLAMENTO N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO SULLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI PER USO UMANO

Il 16 aprile 2014 è stato pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'Unione europea il regolamento n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, destinato ad abrogare la direttiva n. 2001/20. Va subito precisato, infatti, che il regolamento troverà applicazione non prima del 28 maggio 2016, come disposto dall'art. 99 del regolamento medesimo, e che, fino ad allora, continuerà ad applicarsi la direttiva summenzionata. Durante questo periodo transitorio, ed al fine di agevolare il passaggio alla nuova normativa – ma non senza il rischio di alimentare disomogeneità ed incertezze – la disposizione contenuta nell'art. 98 del regolamento n. 536/2014 stabilisce i casi in cui è riconosciuta al promotore della sperimentazione (il c.d. *sponsor*) la facoltà di avviare la sperimentazione medesima in conformità alla disciplina della direttiva o del regolamento.

Il regolamento n. 536/2014 si prefigge l'obiettivo di colmare le lacune della normativa (pre)vigente, semplificando le procedure per la conduzione dei *clinical trials* in Europa e riducendo il relativo carico burocratico, nonché i costi connessi. È il caso di ricordare, in proposito, che la direttiva n. 2001/20 era stata elaborata con lo scopo di tutelare i pazienti coinvolti negli studi clinici e di garantire *trials* affidabili e rigorosi, attraverso il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri in un'ottica di armonizzazione in cui le norme della buona pratica clinica (*Good clinical practice*, GCP) assumevano efficacia vincolante ai fini della progettazione, conduzione, registrazione e comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica. In realtà, gli obiettivi indicati sono stati raggiunti solo in parte ed il loro conseguimento si è accompagnato ad una serie di "effetti collaterali" (costituiti essenzialmente dall'aumento dei costi delle sperimentazioni cliniche e dalla conseguente riduzione delle domande di autorizzazione) tali da attirare le critiche delle parti interessate (associazioni di pazienti, industria farmaceutica e mondo scientifico). Quanto il nuovo regolamento riesca effettivamente a migliorare la disciplina della materia si dirà nel prosieguo.

L'ambito di applicazione del regolamento n. 536/2014 è il medesimo di quello della direttiva n. 2001/20 ed è, quindi, circoscritto alla ricerca clinica sui medicinali; non vi rientrano, pertanto, gli "studi non interventistici", regolati dalla direttiva n. 2001/83 del Parlamento europeo e del Consiglio, recante il codice comunitario relativo ai medicinali per

uso umano (come noto, negli “studi non interventistici” i medicinali sono prescritti secondo la normale pratica clinica, ovvero conformemente alle condizioni fissate nell’autorizzazione di commercializzazione).

Per quanto riguarda la tutela dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni, va detto che il regolamento rischia di vanificare il ruolo e le competenze dei Comitati etici (CE), oggetto di un articolato dibattito sviluppatosi in Europa a partire dal 1998, e fa sorgere dubbi circa i reali scopi della disciplina introdotta. Diversamente dalla direttiva n. 2001/20, infatti, il regolamento n. 536/2014 omette di disciplinare l’attività dei CE (che la direttiva n. 2001/20 incaricava di autorizzare, o meno, le sperimentazioni cliniche), demandando agli Stati membri interessati l’onere di regolamentare la materia. Ai sensi della nuova disciplina, ciò che rileva è che gli Stati membri assicurino la valutazione indipendente e trasparente delle sperimentazioni: questo obiettivo sarebbe conseguito, secondo l’art. 9 del regolamento, mediante il contributo di «un numero ragionevole di persone che posseggono collettivamente le qualifiche e l’esperienza necessarie».

È appena il caso di ribadire che l’art. 6. della direttiva n. 2001/20, al contrario, affida(va) ai Comitati etici il compito di valutare preventivamente la pertinenza della sperimentazione, il protocollo sperimentale, l’idoneità dei ricercatori, la completezza e l’adeguatezza della documentazione necessaria al fine di acquisire ed attestare il consenso informato, le modalità di “arruolamento” dei soggetti coinvolti nei *trials*, nonché le disposizioni relative alla retribuzione o all’indennizzo dei ricercatori e dei soggetti partecipanti allo studio clinico, al risarcimento o all’indennizzo per i danni derivanti dalla sperimentazione e, infine, alle assicurazioni di copertura delle responsabilità a carico dei ricercatori e dello *sponsor*. Va comunque ricordato che la disciplina introdotta dalla direttiva n. 2001/20 (e, prima ancora, dalle Linee guida di buona pratica clinica per l’esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali adottate dall’Agenzia europea per la valutazione dei medicinali il 17 luglio 1996) stravolgeva il ruolo tradizionale dei CE, che si caratterizzavano per una autorevolezza strettamente scientifica e culturale volta principalmente a stimolare la riflessione ed il dibattito etici e bioetici in ambito clinico. Con la “riforma” del 2001, infatti, i CE erano stati trasformati da fori puramente consultivi in veri e propri organismi amministrativi, con la conseguenza di “cristallizzare” la loro attività in una logica giuridica formale e di avvalorare la tendenza a considerare i CE quali organismi deputati alla risoluzione dei problemi giuridici (prima che etici) della pratica medica, deresponsabilizzando gli altri soggetti coinvolti (e, segnatamente, lo *sponsor*).

A distanza di anni, il regolamento n. 536/2014 ha preferito azzerare la *querelle*, demandando agli Stati, come detto, la disciplina della materia (che presenta indubbe ricadute sulla dimensione economica dei *trials* clinici) ed alimentando il rischio di rendere disomogeneo e disarticolato l’operato dei CE, creando ulteriori incertezze sulla loro natura e le loro funzioni. Può dirsi, al riguardo, che il regolamento non sembra supplire alle scelte normative compiute in relazione alle problematiche sui ruoli e le competenze dei Comitati etici, cui si è fatto riferimento *supra*, rispetto alle quali il legislatore comunitario sembra invece avere assunto un atteggiamento piuttosto elusivo e “riduzionista”.

Anziché occuparsi delle problematiche sopra richiamate, il regolamento ha preferito concentrarsi su questioni di natura terminologica e procedurale. In questa prospettiva, può anzitutto ricordarsi che il regolamento, tenendo conto dei più recenti orientamenti internazionali in materia, offre una chiara definizione di «sperimentazione clinica» (art. 1, par. 2, n. 2) introducendo il più ampio concetto di «studio clinico», di cui la sperimentazione clinica rappresenta una sottocategoria: l’art. 1, par. 2, n. 1, del

Regolamento n. 536/2014 definisce uno “studio clinico” una «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».

Il regolamento n. 536/2014 ha introdotto, inoltre, il concetto di «*co-sponsorizzazione*», al fine di superare le difficoltà di natura organizzativa e finanziaria talvolta lamentate da reti aperte ed informali di ricercatori o da istituzioni scientifiche che conducono congiuntamente una sperimentazione clinica e che, a *trials* clinici già avviati, non siano in grado di (o non vogliono) individuare uno «*sponsor* unico», responsabile dell'avvio e della gestione dello studio. In virtù della modifica introdotta dal regolamento n. 536/2014, i *co-sponsor* possono decidere, mediante accordo scritto, di ripartirsi le responsabilità collegate e conseguenti alla sperimentazione clinica, ferma restando, in mancanza di detto accordo, la responsabilità individuale di tutti i *co-sponsor*. In ogni caso, i *co-sponsor* hanno la responsabilità congiunta di individuare un promotore responsabile dei profili attinenti all'autorizzazione dei *trials*, allo loro modifica sostanziale ed ai rapporti con le autorità nazionali di vigilanza (artt. 71-72). Il timore di alcuni osservatori è che la disciplina introdotta dal regolamento finisca per “spalmare” su più promotori la responsabilità derivante dalle sperimentazioni, riducendo così al minimo quella individuale: ove si concretizzasse, si tratterebbe di un risultato opposto a quello dichiarato dal nuovo regolamento.

Tra le modifiche introdotte dal regolamento n. 536/2014 va segnalato anche l'obbligo per il promotore di notificare la conclusione del *trial* a ciascuno Stato membro interessato e di trasmettere alla banca dati dell'UE una sintesi concernente i risultati ottenuti dallo studio clinico, accompagnata da una copia comprensibile anche ai non addetti ai lavori. La sintesi deve contenere informazioni sulla sperimentazione clinica, quali, ad esempio, il titolo della sperimentazione e il suo numero di protocollo, la data di avvio della stessa, gli obiettivi perseguiti, le informazioni sul promotore, nonché le informazioni sui soggetti coinvolti nello studio e sul numero effettivo di persone sottoposte alla sperimentazione nello Stato membro interessato, nell'UE e nei Paesi terzi. La sintesi deve, altresì, indicare gli eventi avversi anche gravi (art. 37, Allegati IV e V).

L'obbligo di notificare tutti i *trials*, rendendone noti i risultati, anche se negativi, risponde ad un principio etico, già sancito dalla Dichiarazione di Helsinki (si vedano gli artt. 35-36 del testo revisionato nell'ottobre 2013), la cui rilevanza è stata ribadita anche dalle organizzazioni internazionali che nel 2013 hanno promosso ed avviato l'iniziativa denominata *AllTrials* (cfr. <http://www.alltrials.net>). La *ratio* di tale obbligo va ricercata nella necessità di eliminare, o quantomeno arginare, il fenomeno della distorsione strumentale dei dati scientifici pubblicati (c.d. *publication bias*), che, da un lato, rischia di enfatizzare la diffusione dei soli risultati positivi e, dall'altro, di alimentare la proliferazione di “casi-scandalo”. Inoltre, l'obbligo di rendere noti i risultati di tutti gli studi clinici assume rilevanza anche ai fini della lotta alle c.d. malattie rare, e cioè alle patologie che affliggono solo una piccola percentuale di pazienti, perché sperimentazioni che falliscono gli obiettivi espressamente perseguiti possono rivelarsi utili contro una patologia rara.

In tema di risarcimento dei danni eventualmente derivanti dalla partecipazione alle sperimentazioni, il regolamento n. 536/2014 fornisce una risposta alle critiche sollevate contro la direttiva n. 2001/20, che avrebbe provocato un aumento dei costi e degli oneri amministrativi delle sperimentazioni cliniche, introducendo a carico dello *sponsor* l'obbligo

di garantire regimi assicurativi e di indennizzare i soggetti che riportassero eventi avversi. Preso atto che non sempre i *trials* presentano un rischio aggiuntivo rispetto alla normale pratica clinica, il regolamento n. 536/2014 dispone che, in assenza di rischi siffatti, gli Stati membri garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti dai soggetti partecipanti alla sperimentazione senza richiedere al promotore l'uso di sistemi risarcitori supplementari (art. 76). Anche in questo caso non può non rilevarsi che la nuova normativa sembra favorire il promotore della sperimentazione, sgravandolo dagli oneri finanziari derivanti dalla predisposizione di una copertura assicurativa, piuttosto che i soggetti coinvolti nello studio clinico.

Come anticipato, il regolamento n. 536/2014 ha introdotto una nuova procedura di autorizzazione che semplifica il sistema (pre)vigente e garantisce una maggiore trasparenza nella conduzione dei *trials* clinici, eliminando la presentazione di domande multiple in gran parte identiche: il promotore, infatti, per ottenere l'autorizzazione alla conduzione di una sperimentazione clinica, deve presentare un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati attraverso un portale unico collegato alla banca dati dell'UE e gestito dalla Commissione europea. Il regolamento disciplina un meccanismo per designare lo «Stato membro relatore» (*Reporting Member State*) che, entro dieci giorni dalla presentazione del fascicolo, provvede a convalidare la domanda, tenendo conto delle osservazioni formulate dagli altri Stati membri interessati. La valutazione della domanda di autorizzazione è, infatti, condotta da tutti gli Stati membri in cui il promotore intende condurre la sperimentazione. Questi ultimi possono comunicare allo Stato membro relatore le eventuali osservazioni di rilievo per la convalida della domanda entro sette giorni dalla presentazione del relativo fascicolo. Se la domanda è considerata completa, o se non vi sono osservazioni da parte degli Stati membri interessati, si procede alla convalida entro il termine di dieci giorni dalla presentazione del fascicolo; se, invece, entro il suddetto termine, non viene notificata alcuna osservazione al promotore mediante il portale unico, la domanda si considera tacitamente approvata. Il principio del silenzio-assenso, già contemplato nella direttiva n. 2001/20, è stato esteso dal regolamento n. 536/2014 a tutti gli Stati valutatori, al fine di evitare ritardi e farraginosità nella procedura, anche se, come si dirà meglio fra breve, ciascuno Stato membro conserva la facoltà di bloccare una sperimentazione clinica che si ritiene possa mettere in pericolo la salute dei partecipanti. Se, invece, la domanda non è considerata completa o se gli Stati membri interessati hanno comunicato osservazioni al riguardo, lo Stato membro relatore assegna al promotore un termine di dieci giorni per completare il fascicolo di domanda. Nel caso in cui il promotore non provveda entro il termine suddetto, la domanda di autorizzazione si considera decaduta in tutti gli Stati membri interessati; in caso contrario, si procede alla convalida entro cinque giorni dalla ricezione del fascicolo di domanda completo (art. 5). Entro quarantacinque giorni dalla data di convalida, lo Stato membro relatore provvede a redigere e comunicare, al promotore e agli Stati membri interessati, la parte definitiva della relazione di valutazione (parte I). Trattasi di una valutazione generale volta a verificare il rispetto delle norme applicabili in materia di protezione dei soggetti partecipanti, di consenso informato, di fabbricazione, etichettatura ed importazione dei medicinali in corso di sperimentazione e dei medicinali ausiliari (art. 6).

La nuova normativa traccia una chiara distinzione tra gli elementi rispetto ai quali gli Stati membri cooperano nell'ambito della valutazione (e riconducibili alla parte I della relazione) e quelli di carattere intrinsecamente etico o di rilevanza nazionale e locale sui quali la valutazione è condotta individualmente da ciascuno Stato membro (parte II della



relazione di valutazione). In questo secondo caso, la valutazione è diretta a verificare la conformità della domanda ai requisiti del consenso informato, della retribuzione o dell'indennizzo degli sperimentatori e dei soggetti partecipanti, dell'arruolamento dei soggetti medesimi, nonché il rispetto della direttiva n. 95/46 (concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati) e delle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici dei soggetti partecipanti (art. 7). Ai sensi dell'art. 8 del regolamento n. 536/2014, «ciascuno Stato membro interessato notifica al promotore, mediante il portale UE, se la sperimentazione clinica è autorizzata, se essa è autorizzata ma a determinate condizioni, o se l'autorizzazione è rifiutata». Nel caso in cui lo Stato membro relatore ritenga, però, che, in merito alla parte I della relazione di valutazione, la sperimentazione sia accettabile, o accettabile a determinate condizioni, lo Stato membro interessato è vincolato a detta decisione, a meno che quest'ultima non sia confliggente con la normativa nazionale o con il parere espresso a livello locale, ovvero con la parte II della relazione di valutazione, oppure quando, a causa della partecipazione alla sperimentazione clinica, un soggetto riceverebbe un trattamento di livello inferiore a quello previsto dalla normale pratica clinica dello Stato membro interessato. In tutti questi casi, lo Stato membro interessato deve comunicare il proprio disaccordo, giustificandolo in maniera particolareggiata, alla Commissione, a tutti gli Stati membri e al promotore. Infine, se lo Stato membro relatore ritiene che la sperimentazione clinica non sia accettabile, tale decisione è valida per tutti gli Stati membri interessati.

Il regolamento n. 536/2014 snellisce sia l'*iter* per il coinvolgimento, a studio già avviato, di nuovi Stati membri non indicati inizialmente nella domanda di autorizzazione (art. 14), sia la procedura finalizzata ad apportare modifiche al protocollo di studio, ad autorizzazione già avvenuta (artt. 15-24). In particolare, eventuali modifiche dovranno essere segnalate e sottoposte ad una procedura di autorizzazione simile a quella iniziale solo se rilevanti ai fini della sicurezza e dei diritti dei pazienti coinvolti nello studio, ovvero nel caso in cui possano influire sull'affidabilità dei dati che si intende ottenere. La nuova normativa, inoltre, garantisce il rispetto delle regole fondamentali poste a tutela dei soggetti coinvolti nel *trial*, a prescindere dal Paese in cui quest'ultimo è condotto. Ciò significa che se il promotore ha sede in un Paese *extra* europeo ed intende realizzare uno studio clinico in quel territorio per poi commercializzare o estendere le indicazioni dei farmaci testati anche in uno Stato membro dell'UE, esso dovrà indicare una persona fisica o giuridica nell'ambito dell'Unione europea in qualità di suo rappresentante legale, che garantisca l'osservanza degli obblighi posti a carico del promotore dal regolamento n. 536/2014 (art. 74). Ogni Stato membro interessato svolge attività di vigilanza sul rispetto della normativa, conducendo ispezioni, sospendendo la sperimentazione clinica e revocandone l'autorizzazione; tale attività è, a sua volta, sottoposta al controllo della Commissione, che verifica non solo se gli Stati membri vigilano in maniera efficiente, ma anche se la normativa dei Paesi terzi è conforme alle disposizioni del regolamento n. 536/2014 e della direttiva n. 2001/83 in tema di sperimentazioni cliniche condotte in Paesi terzi (Artt. 77-79).

Il Capo V del regolamento n. 536/2014 detta la disciplina in tema di protezione dei soggetti e di consenso informato, conformemente all'art. 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, secondo cui nessun intervento nell'ambito della medicina e della biologia può essere eseguito senza il consenso libero e informato della persona interessata o del legale rappresentante. Quanto stabilito al riguardo dalla direttiva

n. 2001/20 non è stato modificato dalla nuova normativa, fatta eccezione per la questione della sperimentazione clinica in situazioni di emergenza. Al riguardo, il regolamento n. 536/2014 stabilisce i casi in cui sia impossibile ottenere il consenso libero ed informato del soggetto o del suo rappresentante legale. Una situazione di emergenza è tale se sussistono tutti i requisiti di cui all'art. 35, quali, ad esempio, una condizione clinica improvvisa che mette in pericolo la vita del paziente il cui consenso non può essere preventivamente ottenuto proprio a causa dell'urgenza del caso, con la concomitante presenza di motivi scientifici che inducano a pensare che dalla partecipazione del soggetto alla sperimentazione clinica si possa trarre «un beneficio diretto clinicamente rilevante, che si tradurrà in un miglioramento misurabile in termini di salute capace di alleviare la sofferenza e/o migliorare la salute del soggetto della sperimentazione o nella diagnosi della sua condizione». In questo caso, il regolamento stabilisce che il consenso può essere acquisito in un momento successivo alla decisione di includere i soggetti nella sperimentazione clinica, ma sempre seguendo la disciplina generale sul consenso informato di cui all'art. 29.

ISABELLA APREA