

Procedure per la sperimentazione di medicinali anti-Covid19: prove tecniche di accentramento delle competenze dei Comitati etici?

Annalaura Giannelli

SOMMARIO: 1. Premessa. – 2. Le norme in tema di sperimentazioni cliniche nella recente normativa emergenziale anti-Covid19. – 3. Considerazioni sul ruolo dell'AIFA quale sede di decisione accentrata in tema di autorizzazione all'avvio della sperimentazione di medicinali. – 4. Puntualizzazioni sul diverso regime delle sperimentazioni relative a dispositivi medici rispetto a quelle relative ai medicinali. – 5. L'accentramento della valutazione inerente gli studi di fase I. – 6. Studi interventistici e studi osservazionali: considerazioni in merito all'opzione in favore del controllo accentrato per entrambe le tipologie. – 7. Uso compassionevole: le dinamiche di accentramento relative ai programmi di uso terapeutico. – 8. L'accentramento delle funzioni attualmente svolte dai Comitati etici territoriali nell'ottica delle riforme europee di imminente attuazione. – 9. Osservazioni conclusive.

1. *Premessa*

Nella serrata sequenza di decreti legge volti a fronteggiare l'odierna crisi sanitaria anche il tema delle procedure di autorizzazione relative alle sperimentazioni cliniche è stato oggetto di attenzione.

Prima di dar conto delle norme emergenziali di recentissima emanazione può essere utile fornire alcune coordinate di riferimento in tema di sperimentazioni cliniche, in modo da rendere più immediata la percezione della portata innovativa dei recenti interventi normativi e delle potenziali criticità degli stessi.

Il tema delle sperimentazioni cliniche è, ad oggi, oggetto di una disciplina articolata ed in costante evoluzione. La definizione di «sperimentazione clinica» è desumibile dal d.lgs. n. 211/2003, che all'art. 2 puntualizza come tale locuzione indichi qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti cli-

nici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non».

Si tratta di una definizione estremamente ampia. È proprio tale ampiezza che, tuttavia, ci consente di comprendere come da un punto di vista tecnico-giuridico la sperimentazione sia un processo avente un oggetto molto più esteso di quanto comunemente si creda. L'obiettivo di una sperimentazione, infatti, non consiste necessariamente nel verificare gli effetti clinici, e dunque terapeutici, di un determinato medicinale. L'obiettivo può, ad esempio, consistere nella valutazione inerente solo la sicurezza della somministrazione di un medicinale (a prescindere dall'efficacia dello stesso) o solo gli effetti metabolici della somministrazione medesima.

L'eterogeneità dell'oggetto della sperimentazione giustifica, come si seguito si avrà modo di riferire, la classificazione delle sperimentazioni in fasi, che vanno dalla fase preclinica (quella che si svolge in laboratorio, senza alcun coinvolgimento di esseri umani quale campione) alla fase IV (cd. *post-market*, ossia relativa a farmaci già immessi in commercio).

Anche la suddivisione in fasi va correttamente intesa, per evitare possibili fraintendimenti.

Comunemente si intende la suddivisione in fasi come una sorta di “segmentazione” di un processo sostanzialmente unitario, che si dipana da un punto di origine ad un punto di arrivo. Non è questa la prospettiva giusta in tema di sperimentazioni cliniche: la *fase* più che un “segmento” della sperimentazione è un *attributo* della stessa. Questo spiega perché si parli, nella legislazione e nelle fonti di rango sub-legislativo (ma sul punto cfr. *infra*), di sperimentazioni di fase I, di fase II, *etc.* La fase, in parole povere, contrassegna le caratteristiche e gli obiettivi specifici della sperimentazione, che ben può esaurirsi fisiologicamente in una delle cd. fasi, a seconda dell'obiettivo della sperimentazione medesima.

Oltre alla distinzione per fasi, le sperimentazioni variano anche in funzione di un dato “dimensionale”, ossia in base al numero di centri coinvolti oltre a quello in cui opera lo sperimentatore coordinatore¹. In quest'ottica, il già citato d.lgs. n. 211/2003 distingue, con riferimento alle sperimentazioni di medicinali, tra sperimentazioni monocentriche e sperimentazioni multicentriche, nelle quali la sperimentazione è effettuata, in un base ad un unico protocollo, in più di un centro e viene dunque seguita da più sperimentatori.

¹ L'art. 2 del d.lgs. n. 211/2003 definisce, infatti, «centro collaboratore: centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica».

Le distinzioni sopra descritte (quella relativa alle diverse fasi e quella relativa al carattere mono/multicentrico) della sperimentazione impattano sulle procedure di autorizzazione prodromiche all'avvio della sperimentazione medesima.

Come si avrà modo di riferire nei successivi paragrafi, infatti, alcune fasi necessitano di cautele particolari nella loro conduzione, il che si traduce in norme che dettano condizioni puntuali in assenza delle quali un determinato centro non può ospitare una determinata fase di sperimentazione. Sul fronte del carattere mono/multicentrico della sperimentazione le conseguenze si riscontrano sul piano del novero dei soggetti pubblici titolari di poteri *latu sensu* autorizzatori. Rinviando ai successivi paragrafi per una più organica analisi dei profili autorizzatori, preme in questa sede anticipare soltanto che l'avvio di una sperimentazione clinica attualmente presuppone: il parere favorevole del comitato etico e che sia stata inoltrata domanda di autorizzazione all'Autorità competente, coincidente, per le sperimentazioni relative a medicinali, con l'AIFA². È necessario, dunque, un atto di assenso espresso (impropriamente denominato "parere") e l'assenza di «obiezioni motivate» da parte dell'AIFA (si tratta dunque di un canale autorizzatorio soggetto al regime del silenzio assenso, che opera in una finestra temporale di 60 giorni).

Il parere del comitato etico è, ad oggi (sul punto però lo scenario è destinato a cambiare, cfr. *infra*), lo snodo cruciale, e si declina in modo diverso a seconda che la sperimentazione considerata abbia o meno carattere multicentrico. Per le sperimentazioni multicentriche la normativa vigente³ prevede che il protocollo della sperimentazione sia trasmesso al Comitato Etico del centro del coordinatore e ai Comitati Etici degli altri centri partecipanti allo studio. Il CE del centro coordinatore – cui potranno essere indirizzate eventuali obiezioni da parte dei CE "periferici" – dovrà emettere il cd. «Parere Unico» e comunicarlo ai Comitati Etici degli altri centri coinvolti. In caso di parere unico favorevole, agli altri centri resta il potere di accettare o meno il parere medesimo e decidere, quindi, se partecipare allo studio.

È su questo scenario che impattano le recenti previsioni normative emanate per la gestione della pandemia di Covid19, le quali, nel tentativo di semplificare la procedura sopra descritta, scelgono la strada della sostanziale estromissione dei Comitati periferici dal circuito autorizzatorio.

² Cfr. art. 9 del d.lgs. n. 211/2003. L'art. 12 della legge n. 189 dell'8 novembre 2012 ha assegnato ruolo di Autorità competente dall'Istituto Superiore di Sanità all'AIFA. Fino al 2012 lo scenario era più complesso: per i farmaci di nuova istituzione (cioè farmaci che vengono per la prima volta somministrati all'uomo) l'AC era l'Istituto Superiore di Sanità; per i medicinali per la terapia genica, per la terapia cellulare somatica e medicinali contenenti organismi geneticamente modificati l'AC era il Ministero della Salute; per tutti gli altri farmaci l'AC era il Direttore Generale o il responsabile legale delle strutture sanitarie pubbliche o a esse equiparate, in cui si svolge la sperimentazione.

³ Il riferimento è sempre all'art. 9 del d.lgs. n. 211/2003.

2. *Le norme in tema di sperimentazioni cliniche nella recente normativa emergenziale anti-Covid19*

Nell'ambito dei provvedimenti emergenziali dedicati al contrasto al Covid19 le norme dedicate alle sperimentazioni cliniche consistono nell'art. 17 del d.l. n. 18/2020 e nell'art. 40 del d.l. n. 23/2020. La successione dei due interventi normativi è stata così rapida da far sì che il testo più recente abbia sostituito un d.l. non convertito, il quale secondo alcuni commentatori sarebbe stato, di fatto, soltanto *reiterato*⁴, stante la (presunta) omogeneità dei due testi.

Il punto delicato, ovviamente, non risiede nella reiterazione in sé del d.l. – non essendo revocabile in dubbio l'eccezionalità del contesto in cui essa si è verificata – ma il fatto che a ben vedere la reiterazione sia “imperfetta”, ossia non completa, il che suscita qualche dubbio sullo scenario futuro: su quale sarà, in particolare, il testo della legge di conversione, e quali le conseguenze relative agli effetti intertemporali delle norme dei due d.d. l.l.

Per provare a svolgere qualche riflessione, o meglio qualche ipotesi, sui contenuti della futura disciplina “stabilizzata” in tema di sperimentazioni può essere utile soffermarsi su un duplice aspetto: la descrizione degli ambiti di non sovrapposibilità delle due norme dei d.d. l.l. dedicate alle sperimentazioni cliniche e la contestualizzazione delle scelte emergenziali compiute dai d.d. l.l. rispetto ai processi di riforma già in corso proprio in materia di sperimentazioni cliniche.

Il tutto nel tentativo di comprendere se, al netto del ritmo sincopato della normazione delle ultime settimane, sia possibile in essa intravedere qualche spunto sfruttabile nel prossimo futuro, scandito da appuntamenti importanti nell'ambito della regolamentazione sulle sperimentazioni. Proprio nel 2020, infatti, l'agenda politica prevede (o forse sarebbe più prudente dire “avrebbe previsto”) l'attuazione effettiva di due regolamenti europei dedicati alle sperimentazioni cliniche dei medicinali e a quelle dei dispositivi medici. Ecco, dunque, che le scelte assunte sotto la sollecitazione della pandemia in atto meritano di essere esaminate non solo per valutarne l'intrinseca razionalità, ma anche in una prospettiva di lungo periodo, ossia come possibile “anticipazione” di quelle che saranno le scelte legislative da mettere in atto per ottemperare agli impegni europei.

A questo punto occorre, quindi, riferire sul contenuto dei due decreti legge menzionati in apertura.

Tra essi vi è un comune denominatore, rappresentato dall'accentramento (con riguardo alle sole sperimentazioni inerenti il trattamento del Covid19) in capo al Comitato etico dell'Istituto Istituito nazionale per le malattie infettive

⁴ P. Millazzo, *Emergenza e “quasi-reiterazione” del decreto legge. Il caso delle sperimentazioni cliniche sul COVID-19*, in *costituzione.org*.

Spallanzani delle prerogative di valutazione dei Comitati etici territoriali, che in base alla normativa “ordinaria” sarebbero stati coinvolti in caso di sperimentazione multicentrica. La *ratio* di questa scelta è facilmente percepibile, e consiste nella volontà di individuare una voce unica in grado di esprimersi sulla attivazione delle sperimentazioni cliniche aventi come obiettivo la lotta al virus.

Meno ovvia è la valutazione relativa al merito di questa scelta.

Accantonando momentaneamente i profili inerenti la conformità di essa alla normativa europea in tema di sperimentazioni, occorre fare i conti con dei dubbi di natura strettamente organizzatoria.

3. *Considerazioni sul ruolo dell'AIFA quale sede di decisione accentrata in tema di autorizzazione all'avvio della sperimentazione di medicinali*

In primo luogo non può tacersi il fatto che l'esigenza di “sintesi” che trapela dai due d.d. l.l. è già in qualche misura soddisfatta dal ruolo svolto, in materia di sperimentazioni, dall'AIFA. La disciplina vigente (in tema di soli studi “interventistici”, ossia “non osservazionali” ma sul punto cfr. *infra*) prevede, infatti, che l'avvio della sperimentazione sia autorizzato, anche mediante silenzio assenso, dall'AIFA⁵ e, al contempo, sia espressamente assentito dal parere favorevole del Comitato etico di riferimento (che per le sperimentazioni cd. multicentriche⁶ è individuato nel comitato etico cui afferisce la struttura in cui opera lo sperimentatore).

Questa circostanza di per sé, ovviamente, non delegittima la scelta compiuta dai d.d. l.l. n. 18 e 23 del 2020, ma deve mettere in guardia dalla retorica circa la necessità di un unico interlocutore nazionale per lo sperimentatore. Questa prospettiva è fuorviante.

Non solo perché, come si è appena visto, ad oggi le sperimentazioni non possono essere avviate senza l'autorizzazione⁷ di un soggetto – l'AIFA – che ope-

⁵ Cfr. l'art. 9 del d.lgs. n. 211/2003; l'art. 12, co. 9, del d.l. n. 158/2012 (cd. riforma Balduzzi) e la successiva det. AIFA del 7 gennaio 2013. In dottrina: W. Gasparri, *Libertà di scienza, ricerca biomedica e comitati etici. L'organizzazione amministrativa della sperimentazione clinica dei farmaci*, in *Dir. pubbl.*, 2012, 500 ss.; F. Giunta, *Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, ivi, 2002, 623 ss.; C. Videtta, *I comitati etici nel sistema sanitario*, in *Trattato di biodiritto*, a cura di S. Rodotà, P. Zatti, *Salute e sanità*, Milano, 2010, 549 ss.; D. Neri, *Per una riforma del Comitato Nazionale per la Bioetica*, in *Politeia*, XIX, 69, 2003, 87 ss.; A. Rimedio, *Comitati etici nel nuovo regolamento europeo sulle sperimentazioni cliniche*, in *retecomitatietici.apss.tn.it*. Si veda, sebbene risalente e concepito con riferimento ad un contesto normativo distante da quello odierno, il documento del CNB intitolato «Orientamenti per i comitati etici in Italia», 13 luglio 2001.

⁶ Ai sensi dell'art. 2 del d.lgs. n. 211/2003 gli studi multicentrici sono quelli in cui la sperimentazione clinica è effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che, pertanto, viene eseguita da più sperimentatori.

⁷ Diverso, ma non meno importante, è il tema della opportunità dell'opzione in favore di un regime di silenzio assenso, sebbene temperato dalla parallela necessità di un parere espresso da parte del CE. Il regime del

ra a livello nazionale, garantendo una sorta di “distanza di sicurezza” rispetto ad eventuali pressioni e localismi di corto raggio, ma anche perché ad oggi il ruolo dei Comitati etici, anche di quello dell’I. Spallanzani, si esprime in parallelo con quello dell’AIFA. La retorica della “voce unica” è dunque intrinsecamente fallace: allo stato l’ordinamento ha scelto comunque la via della voce “doppia”, alla quale si deve ascrivere il merito di coniugare le ragioni della “prossimità” alla sperimentazione (assicurate, nonostante le recenti politiche di riduzione del numero dei CE, dal carattere territoriale degli stessi) con quelle del “distacco” ossia dell’obiettività garantita da una “messa a fuoco da lontano”.

L’accentramento in favore del CE dell’I. Spallanzani deve essere contestualizzato, avendo contezza del progressivo percorso di riduzione dei Comitati territoriali, culminato nella l. n. 3/2018 (cd. legge Lorenzin), che ha prefigurato (ma ancora non realizzato, stante l’assenza della disciplina attuativa) un sostanziale dimezzamento del loro numero, con conseguente trasferimento di competenze in favore dei CE “sopravvissuti”, giocoforza destinati ad assumere le caratteristiche di comitati di area vasta⁸.

Questo percorso di accentrimento, se da un lato rappresenta il retroterra delle odierne norme emergenziali, dall’altro costituisce anche un fenomeno in un certo senso autonomo rispetto ad esse: le norme in esame, infatti, non dispongono la soppressione di alcun comitato etico, ma lo spostamento verso un’unica sede delle sole funzioni di relative alle sperimentazioni dedicate alla cura dei pazienti affetti da Covid19.

Si tratta, quindi, di un accentrimento temporaneo e “per materia”.

silenzio assenso è previsto dalla direttiva 2001/20/Ue, all’art. 9, par. 2, e dal considerando n. 11, ove si specifica che «Di norma l’autorizzazione dovrebbe essere implicita e pertanto la sperimentazione clinica dovrebbe poter avere inizio se il comitato etico si è espresso in senso favorevole e se l’autorità competente non ha sollevato obiezioni entro un certo termine. Tuttavia, in casi eccezionali di problematiche particolarmente complesse dovrebbe essere richiesta un’esplicita autorizzazione scritta». Analoghe affermazioni si rinvencono nell’art. 5, par. 4, della «Posizione comune (CE) n. 44/2000 adottata dal Consiglio il 20 luglio 2000 in vista dell’adozione della direttiva 2000/.../CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del ..., 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».

⁸ Cfr. l’art. 2 co. 7 della l. n. 3/2018 (cd. legge Lorenzin) che, pur rinviando ad una successiva disciplina attuativa, ha previsto che i CE non possano essere più di 40 (dimezzando dunque il numero di CE in precedenza attivi in base alla l. n. 189/2012 che prevedeva un Comitato Etico ogni milione di abitanti, più altri Comitati Etici per gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico). La suddetta l. n. 3/2018, al co. 1 dell’art. 2 istituisce, al co. 1, il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici. Il centro è stato istituito con DM del 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») ove si è puntualizzato come quest’ultimo, lungi dall’assorbire le competenze dei CE territoriali, svolga compiti 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». Peraltro giova ricordare che il d.lgs. n. 299/1999 già aveva istituito un «Comitato Etico per la Ricerca e le Sperimentazioni Cliniche di livello nazionale», che tuttavia non è mai stato attivato.

4. *Puntualizzazioni sul diverso regime delle sperimentazioni relative a dispositivi medici rispetto a quelle relative ai medicinali*

I due d.d. l.l. menzionati in apertura (il n. 18 e il n. 23) hanno in comune la scelta di fondo dell'accentramento delle funzioni del CE, ma divergono rispetto all'intensità di tale scelta, o per meglio dire rispetto all'esatto ambito delle attività rispetto alle quali si determina lo spostamento di competenze dai CE territoriali a quello dell'Istituto Spallanzani.

Nel primo commento dedicato ai due d.d. l.l.⁹ si è parlato di un'espansione, per l'appunto determinata dal d.l. n. 23/2020, delle funzioni devolute al CE centrale dal d.l. n. 18/2020. La prima impressione, in altre parole, è stata quella di un progressivo rafforzamento dell'intento accentratore perseguito già dall'art. 17 del d.l. cronologicamente anteriore.

Questa idea sembra solo in parte condivisibile.

Mettendo a confronto i due d.d. l.l. ci si accorge, già dalla rubrica dei rispettivi articoli dedicati al tema delle sperimentazioni, di una progressiva attenuazione della tendenza accentratrice di cui si è detto.

Il d.l. n. 18 prevedeva, infatti, che il trasferimento di competenze in capo al CE centrale riguardasse (ovviamente sempre e solo con riferimento alla cura del Covid 19) sia le sperimentazioni relative ai *dispositivi* medici¹⁰ che quelle inerenti l'uso di *medicinali*. Nel successivo d.l. n. 23/2020 la scelta è stata diversa: solo le procedure di valutazione delle sperimentazioni inerenti l'uso di medicinali sono state assegnate al CE dell'I. Spallanzani come Comitato unico nazionale.

Si tratta di una discontinuità non trascurabile, se si pone mente alle criticità riscontrate presso gli ospedali del Nord del Paese circa il numero dei respiratori disponibili, e alle ricerche intraprese al fine di consentire l'uso simultaneo di un unico macchinario da parte di due pazienti. La scelta di non trasferire al CE centrale anche la valutazione sulle sperimentazioni dei dispositivi dovrebbe servire a scongiurare il rischio che l'accentramento di funzioni si traduca in un rallen-

⁹ Cfr. *supra* nota n. 4.

¹⁰ La definizione di dispositivi medici si ricava dall'art. 1, co. 2, del d.lgs. n. 46/1997 («Attuazione della direttiva 93/42/CEE, concernente i dispositivi medici»), che fa riferimento a «qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, utilizzato da solo o in combinazione, compreso il software informatico impiegato per il corretto funzionamento, e destinato dal fabbricante ad essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi prevenzione, controllo, terapia o attenuazione di una malattia; di diagnosi, controllo, terapia, attenuazione o compensazione di una ferita o di un handicap; di studio, sostituzione o modifica dell'anatomia o di un processo fisiologico; di intervento sul concepimento, il quale prodotto non eserciti l'azione principale, nel o sul corpo umano, cui è destinato, con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico ma la cui funzione possa essere coadiuvata da tali mezzi». La stessa definizione era presente già nell'art. 1 del d.lgs. n. 507/1992 («Attuazione della direttiva 90/385/CEE concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative ai dispositivi medici impiantabili attivi»).

tamento nell'esercizio delle medesime, a discapito dell'efficienza delle procedure preliminari all'avvio della sperimentazione.

Peraltro, anche per quanto riguarda le sperimentazioni su dispositivi medici (così come già riscontrato per quelle relative a medicinali) il procedimento autorizzatorio si dipana in un duplice percorso parallelo: quello dei Comitati etici (su cui ha inciso la normativa emergenziale) e quello facente capo al Ministero della Salute. Per i dispositivi senza marchio CE (o con marchio CE ma da utilizzarsi per indicazione diversa da quella prevista dal marchio) la normativa vigente prevede, infatti, che l'avvio delle sperimentazioni debba essere notificato al Ministero¹¹, che in molti casi¹² può esprimersi mediante silenzio assenso. Alla notifica in favore del Ministero, quale sede decisionale destinata ad operare "da remoto", si affianca la necessità (prevista per tutti i dispositivi destinati ad indagini cliniche, a prescindere dai profili inerenti la marcatura CE¹³) del parere positivo del Comitato etico. Per i le sperimentazioni multicentriche in tema di dispositivi valgono, allo stato, le stesse regole già illustrate, con riguardo ai ruoli del CE del centro coordinatore e dei CE collaboratori, con riguardo alle sperimentazioni di medicinali. È l'art. 11 del D.M. 12 maggio 2006¹⁴ a disporre tale equiparazione, il cui risultato è dunque facilmente prevedibile: anche per i dispositivi gli studi multicentrici presuppongono un parere unico da parte del CE coordinatore (che tenga conto di eventuali osservazioni pervenute dai CE collaboratori), che può non essere accettato dai CE collaboratori con conseguente mancato coinvolgimento nella sperimentazione dei centri afferenti. È in questo scenario, dunque, che va contestualizzata la scelta, promossa dal d.l. n. 18 e poi "ritirata" dal d.l. n. 23 circa la centralizzazione in favore del CE dell'I. Spallanzani delle funzioni di valutazione (anche) in tema di dispositivi medici.

Questa sorta di retromarcia deve, tuttavia, essere altresì esaminata nel quadro delle riforme europee sullo sfondo. Non si può neppure tacere che, in materia di dispositivi medici, si profila un importante "appuntamento" legislativo: il 26 mag-

¹¹ Cfr. art. 14, co. 1, del d.lgs. n. 46/1997 nonché la circolare 26 febbraio 2007 del Ministero della Salute («Procedure amministrative relative allo svolgimento di indagini cliniche con dispositivi medici marcati CE»). Non è, invece, necessaria la notifica, per gli studi clinici effettuati con dispositivi medici marcati CE, non modificati nelle caratteristiche e impiegati per la stessa destinazione d'uso oggetto della procedura di valutazione della conformità preliminare alla marcatura ed utilizzati secondo le istruzioni d'uso (IFU) redatte dal fabbricante (cd. indagini *post-market*).

¹² Ossia con riferimento ai «dispositivi appartenenti alla classe III per i dispositivi impiantabili e per quelli invasivi di lunga durata appartenenti alle classi IIa e IIb il fabbricante può iniziare le indagini cliniche al termine di sessanta giorni dalla data della notifica» (cfr. art. 14, co. 2, del d.lgs. n. 46/1997). La classificazione dei dispositivi si rinvia nell'Allegato IX del d.lgs. n. 46/1997.

¹³ Cfr. l'All. VII al d.lgs. n. 46/1997, in cui si prevede che il parere del Comitato etico sia allegato alla notifica rivolta al Ministero.

¹⁴ «Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali».

gio 2020 è, infatti, prevista la piena applicazione del regolamento UE 2017/745, per l'appunto dedicato alle sperimentazioni di dispositivi medici (cd. «MDR»).

Il nuovo regolamento è foriero di importanti novità, che implicano un notevole, e tuttora incompiuto, sforzo di adeguamento tecnico da parte degli Stati membri. Basti pensare alla mancata implementazione del portale informatico Eudamed dedicato alla gestione trasparente delle sperimentazioni, portale alla cui realizzazione la Commissione Europea e gli Stati membri stanno ancora lavorando (come risulta dal documento datato 11 marzo 2020 redatto dal *Medical Device Coordination Group* (MDCG) – organo previsto dall'art. 103 del regolamento – e intitolato «*Joint Implementation/preparedness plan on the new Medical Devices Regulation 2017/745 (MDR)*»).

In questo scenario non stupisce che lo scorso 3 aprile la Commissione Europea abbia proposto al Parlamento e al Consiglio una proroga del termine di attuazione del regolamento in questione, per consentire agli Stati membri di gestire nel modo più rapido possibile i peculiari fabbisogni di approvvigionamento di dispositivi medici necessari alla cura dei pazienti affetti da Covid19.

È probabile che tale richiesta ottenga un riscontro positivo, e che dunque nei prossimi mesi non si profili con urgenza il problema legato alla rapida attuazione della disciplina UE. Cionondimeno, stante l'innegabile complessità della transizione verso il modello autorizzatorio previsto dalla disciplina UE e l'attuale incertezza circa le tempistiche di tale transizione, la scelta del d.l. n. 23 di non gravare il CE dell'Istituto Spallanzani di tutte le valutazioni inerenti le sperimentazioni di dispositivi anti-Covid sembra rispondere ad una apprezzabile logica di prudenza, al di là di ogni personale punto di vista in merito al più ampio dibattito sulla opportunità o meno della riduzione dei CE territoriali e delle conseguenti riallocazioni di competenze.

Se, sul fronte delle sperimentazioni sui dispositivi medici, il d.l. n. 23/2020 “fa un passo indietro” rispetto alle spinte accentratrici innescate (in favore del CE dello Spallanzani) dal d.l. n. 18/2020, lasciando inalterato l'ordinario assetto di competenze, lo stesso non può dirsi con riguardo alle sperimentazioni di medicinali.

Rispetto a queste ultime il d.l. n. 23 conferisce al CE dell'Istituto Spallanzani prerogative di valutazione che, nell'assetto disegnato dal d.l. n. 18, risultavano ancora rimesse ai CE territoriali.

5. *L'accentramento della valutazione inerente gli studi di fase I*

Valutando gli ambiti in cui il d.l. 23/2020 irrobustisce il ruolo del CE dell'I. Spallanzani, gli aspetti su cui soffermarsi sono essenzialmente tre.

Il primo concerne i protocolli sottoposti alla valutazione del CE centrale. In base all'art. 17, co. 4, del d.l. n. 18/2020 il CE centrale avrebbe dovuto acquisire

i protocolli relativi agli studi sperimentali di fase II, III, IV¹⁵. In poche parole, ad essere esclusi dall'obbligo di acquisizione da parte del CE dello Spallanzani risultavano gli studi di fase I, nella quale il principio attivo viene testato su un numero limitato di soggetti volontari e (quasi sempre) sani per valutare la sua sicurezza e la sua tollerabilità e cominciare a individuare i possibili effetti collaterali. La mancata menzione degli studi di fase I nel comma 4, dedicato ai protocolli da *trasmettere* al CE centrale, induceva a ritenere che per le sperimentazioni di fase I l'accentramento delle prerogative di valutazione non si fosse verificato. Ciò a dispetto del fatto che il co. 3, nel prevedere un unico parere nazionale di competenza del CE centrale, non facesse distinzione in funzione delle fasi della sperimentazione del medicinale.

Il d.l. n. 23/2020 ha fatto chiarezza, optando per la sottoposizione al parere unico nazionale di tutte le sperimentazioni di medicinali anti Covid19, indipendentemente dalla fase della sperimentazione stessa. Il co. 3 dell'art. 40 del predetto d.l. puntualizza, infatti, che il CE centrale debba valutare i protocolli degli studi clinici sperimentali sui medicinali relativi di fase I, II, III, e IV. Si tratta di una scelta non del tutto scontata. La fase I¹⁶, infatti, non è necessaria per i farmaci già autorizzati all'autorizzazione al commercio (AIC), sebbene per un'indicazione terapeutica diversa da quella di interesse. Di contro essa si rende indispensabile laddove la sperimentazione abbia ad oggetto la somministrazione di farmaci privi di tale autorizzazione. Nella prima fase dell'emergenza, che ha coinciso con l'emanazione del d.l. n. 18, si è probabilmente ritenuto che la devoluzione degli studi di fase I al CE dell'I. Spallanzani non fosse necessaria, dal momento che le sperimentazioni all'epoca in corso avevano tutte ad oggetto farmaci già autorizzati (ovviamente non per il Covid19). Con il passare delle settimane sono emerse domande di sperimentazione aventi ad oggetto farmaci del tutto privi dell'AIC (autorizzazione all'immissione in commercio) rispetto al quale la fase I risultava quindi imprescindibile. Quest'ultima, avendo ad oggetto la somministrazione di farmaci privi di AIC a pazienti sani è estremamente delicata.

Essa, dunque, può svolgersi solo nei cd. centri accreditati¹⁷, che abbiano le specifiche caratteristiche previste dalla det. AIFA n. 809/2015¹⁸, che contras-

¹⁵ Sulla distinzione tra le diverse fasi della sperimentazione: E. Novellino (a cura di), *Il farmaco, ricerca e sviluppo e applicazione in terapia*, Napoli, 2019, 34 ss.

¹⁶ Cfr. l'art. 2, co.1, del d.P.R. n. 439/2001.

¹⁷ Cfr. l'art. 11 del d.P.R. n. 439/2001 in forza del quale: «Le ricerche cliniche di fase I sul volontario sano potranno essere eseguite solo da parte dei centri accreditati [...] Il Ministero della sanità pubblicherà i requisiti minimi necessari perché possa essere svolta una sperimentazione in fase I su soggetti malati».

¹⁸ La determina identifica le caratteristiche dei centri/unità/reparti clinici nei quali è possibile condurre le sperimentazioni cliniche di fase I. Le sperimentazioni di Fase I i cui risultati vengano presentati all'AIFA quali parte di un dossier per l'AIC e che siano state condotte in strutture *non* conformi ai requisiti della determina non sono prese in considerazioni ai fini dell'AIC. I requisiti individuati dei centri accreditati previsti nella suddetta determina sono stati oggetto di una più puntuale descrizione ad opera della successiva det. AIFA

segnano l' idoneità a controllare i delicati passaggi della fase di avvio della sperimentazione (disponibilità di laboratori, attrezzature, personale dotato di specifici requisiti di esperienza, *etc.*). Ebbene, in presenza di una disciplina che circoscrive con puntualità il novero dei centri che possono essere coinvolti in una sperimentazione di fase I forse l' accentramento in favore di un CE unico avrebbe potuto non essere indispensabile, proprio perché di fatto per la fase in questione l' ordinamento già risultava ispirato a logiche di accentramento, ispirate a comprensibili esigenze di adeguatezza delle strutture.

6. *Studi interventistici e studi osservazionali: considerazioni in merito all'opzione in favore del controllo accentrato per entrambe le tipologie*

Il secondo aspetto da considerare, nel valutare le discontinuità tra i due decreti legge in esame, riguarda l' assegnazione al CE centrale del compito di valutare gli studi osservazionali (detti anche studi "non interventistici"). Rispetto a questi ultimi il d.l. n. 18 aveva lasciato inalterato lo *status quo* in termini di competenze dei CE territoriali, mentre il successivo d.l. n. 23 ha optato per l' accentramento delle funzioni di valutazione in capo CE dell' I. Spallanzani. Ancora una volta si tratta di una scelta non banale. Gli studi osservazionali sono quelli in cui il campione selezionato non riceve la somministrazione di farmaci diversi da quelli previsti in relazione al proprio quadro clinico. La circolare del Ministero della Salute n. 6 del 2 settembre 2002¹⁹ ha definito lo studio osservazionale come quello «studio centrato su problemi e patologie nel cui ambito i medicinali sono prescritti nel modo consueto conformemente alle condizioni fissate nell' autorizzazione all' immissione in commercio. L' inclusione del paziente in una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio». La stessa definizione è stata ribadita l' anno successivo dal d.lgs. n. 211/2003.

Tali studi, in poche parole, seguono una logica di tipo controfattuale, che, a titolo esemplificativo, può essere spiegata in questi termini: se Tizio non avesse assunto una aspirina per il mal di testa non avrebbe ottenuto un determina-

n. 451/2016. Per quanto concerne i requisiti per lo svolgimento di sperimentazioni relative alle ulteriori fasi occorre tener presente che la l. n. 3/2018, all' art. 1 prevede, tra i criteri di delega (allo stato non attuati da alcun decreto legislativo) l' «individuazione dei requisiti dei centri autorizzati alla conduzione delle sperimentazioni cliniche dalla fase I alla fase IV, con preferenza per i centri che assicurino nella fase IV, il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti nella definizione dei protocolli di ricerca». L' idea che la delega esprime, dunque, è quella per cui, analogamente a quanto già si riscontra per la fase I, anche per le altre fasi vengano stabiliti in termini generali e astratti i requisiti minimi dei centri/unità/reparti clinici in cui tali fasi possano essere espletate.

¹⁹ «Attività dei comitati etici istituiti ai sensi del decreto ministeriale 18 marzo 1998».

to effetto anticoagulante. Questa ipotesi, se verificata mediante uno screening su un certo numero di pazienti che assumono aspirina per la cura del mal di testa, darebbe luogo ad uno studio osservazionale di tipo prospettivo (si veda *infra* l'ipotesi degli studi osservazionali retrospettivi).

Gli studi di questo tipo si limitano, quindi, ad osservare eventuali effetti terapeutici indiretti dei farmaci utilizzati sul campione, tali da suggerire l'impiego dei farmaci medesimi anche in relazione a patologie diverse da quelle che già interessano il campione selezionato. Si tratta, perciò, di studi che non comportano alcun rischio specifico e che, pertanto, non sono soggetti alla disciplina delle sperimentazioni cd. interventistiche, ossia al d.lgs. n. 211/2003 nonché al regolamento UE (ancora non attuato, ma sul punto cfr. *infra*) n. 536/2014.

Le fonti di riferimento applicabili agli studi in questione sono di rango sub-legislativo e consistono nella già menzionata circolare del 2002 e nelle Linee guida dettate dall'AIFA con det. del 20 marzo 2008, che prevedono solo per gli studi osservazionali *prospettici* – in cui il campione sia stato selezionato in ragione dell'assunzione di un determinato farmaco – l'approvazione espressa dei CE (consentendo, invece, l'avvio dei cd. studi osservazionali retrospettivi previa semplice notifica da parte dello sperimentatore in favore dei CE territoriali, ma sul punto cfr. *infra*).

Queste differenze di regime applicabile tra studi interventistici e studi osservazionali non stupiscono proprio grazie alla sopra evidenziata assenza di rischi specifici caratteristica degli studi non interventistici. A destare maggiori perplessità è, piuttosto, la scelta compiuta dal d.l. n. 23/2020 (in discontinuità rispetto al d.l. n. 18/2020) di sottoporre anche la valutazione di tali peculiari studi in capo al CE dell'I. Spallanzani. Ciò con il rischio di un inutile incremento del carico di lavoro di tale organo, a discapito sia della celerità nell'avvio di studi intrinsecamente non rischiosi come quelli osservazionali sia, in un'ottica di sistema, della celerità dell'avvio delle sperimentazioni interventistiche (che debbono ottenere la valutazione positiva dallo stesso organo su cui grava il compito di valutare gli studi non interventistici).

Lo scenario della distribuzione delle competenze non sembra, dunque, tenere conto dei canoni di adeguatezza e differenziazione i quali, nella sensibilità del giurista contemporaneo, dovrebbero concretizzarsi non solo nella ripartizione di funzioni amministrative tra enti territoriali, ma più in generale in ogni scelta di natura organizzativa avente ad oggetto la dicotomia tra la logica della prossimità e quella dell'accentramento.

Peraltro, un particolare elemento di ambiguità della disciplina dettata dal d.l. n. 23 riguarda i cd. studi osservazionali retrospettivi, nei quali il carattere descrittivo dello studio è particolarmente evidente. Si tratta, infatti, di studi pra-

ticabili in presenza di un sistema di registrazione che contenga informazioni sulla esposizione di un certo gruppo ad un determinato fattore di incidenza (fattore di rischio o fattore di potenziale beneficio) e sulla ricorrenza, presso quel gruppo, di un determinato evento (insorgenza di malattie o effetto terapeutico secondario). Lo studio retrospettivo consente di mettere in relazione i due tipi di dati storici (esposizione al fattore ed evento) cercando di ricostruire i possibili rapporti di natura eziologica. Ebbene, come si è anticipato, le Linee guida AIFA sugli studi osservazionali del 2008 hanno stabilito (in assenza di norme di rango legislativo dedicate a questo profilo) che gli studi retrospettivi siano soggetti ad un mero obbligo di notifica ai comitati etici territoriali (cfr. *supra*). Ebbene, l'attuale d.l. n. 23, nel prevedere che il CE centrale esprima il proprio parere nazionale sugli «studi osservazionali» genericamente intesi, rischia di creare una situazione paradossale: in piena emergenza, e sotto la pressione delle esigenze di individuazione di nuovi protocolli terapeutici, vengono ad essere “rallentati” – attraverso la sottoposizione ad un regime di assenso preventivo, per di più gestito in forma accentrata – anche gli studi che, senza rischi di sorta (stante il loro carattere retrospettivo) puntano a individuare le possibili cause o concause dell'insorgenza del Covid19. Si tratta, probabilmente, di un effetto non voluto: il richiamo generico agli studi osservazionali (senza distinguere tra studi prospettici e retrospettivi), in altre parole, è forse frutto della fretta più che di una deliberata scelta²⁰. Cionondimeno essa non mancherà di creare problemi non indifferenti, anche per ragioni legate alla gerarchia delle fonti, ossia al fatto che le Linee guida AIFA, che esentavano dal parere dei CE gli studi osservazionali retrospettivi, oltre ad essere anteriori al d.l. n. 23/2020, ovviamente non vantano forza di legge.

7. *Uso compassionevole: le dinamiche di accentramento relative ai programmi di uso terapeutico*

Il terzo elemento di discontinuità tra i due decreti legge ha, invece, ad oggetto il ruolo del CE centrale nella valutazione dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti Covid. Il d.l. n. 18/2020 disponeva, al co. 4 dell'art. 17, che il CE centrale dovesse *acquisire* le richieste dei medici per gli usi

²⁰ Lo stesso legislatore del d.lgs. n. 211/2003 nel definire gli studi osservazionali, invero, fa riferimento solo a quelli prospettici legati alla somministrazione di un determinato farmaco, ma ciò non ha prodotto conseguenze pratiche perché, come si è detto, il d.lgs. in questione menziona gli studi osservazionali solo per escluderli dal proprio ambito di applicazione. Sono le linee guida AIFA del 2008 ad aver puntualizzato la differenza tra studi prospettici e quelli retrospettivi, precisando che per i secondi non è necessario un espresso atto di assenso da parte dei CE.

compassionevoli²¹, senza ulteriormente specificare due aspetti fondamentali: se tali richieste riguardassero i cd. usi nominali o anche programmi di uso terapeutico²²; se tale acquisizione delle richieste avesse finalità meramente conoscitive (restando poi in capo ai CE territoriali il ruolo valutativo) o, al contrario, se l'acquisizione fosse funzionale al rilascio da parte del CE del parere nazionale di cui al co. 3 (comma che, tuttavia, non menzionava gli usi compassionevoli nel perimetro dell'attività valutativa del CE centrale).

Il d.l. n. 23/2020, sul punto, risulta molto più chiaro, poiché stabilisce che il CE centrale esprima il proprio parere sui programmi di uso terapeutico compassionevole. Quindi: non è più dubbio che il CE dell'Istituto Spallanzani debba esprimersi in materia di uso compassionevole (e non debba, dunque, essere meramente informato) ma, soprattutto, non è più dubbio che il ruolo del CE centrale non abbia ad oggetto le richieste nominali, ma solo i programmi di uso terapeutico che – secondo le definizioni vigenti²³ – sono programmi per l'impiego di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole in più pazienti, sulla base di un protocollo clinico predefinito e identico per tutti. In ciò, per l'appunto, i *programmi* si differenziano dall'uso terapeutico nominale, rispetto al quale il d.l. n. 23/2020 si premura di puntualizzare che nessun meccanismo di riassetto delle competenze è previsto in favore del CE dell'Istituto Spallanzani. Questa precisazione è senza dubbio opportuna, in quanto scongiura il rischio di gravare il CE centrale di una mole imprevedibile di richieste, che possono, invece, essere più utilmente riscontrate dai CE territoriali. Resta, tuttavia, ancora una volta opinabile la scelta di “allontanare” il richiedente l'uso compassionevole (che, secondo la normativa vigente, è un medico o un gruppo di medici²⁴) dalla sede in cui si esprime la valutazione. Anche rispetto all'adesione a programmi di uso terapeutico compassionevole, programmi cioè basati su protocolli preesistenti, si pone il tema della valutazione di adeguatezza del campione prescelto rispetto ai conte-

²¹ DM 7 settembre 2017, che all'art. 1 prevede «Per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cd. uso compassionevole) si intende la fornitura a titolo gratuito da parte dell'Azienda farmaceutica di: 1. medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente; 2. medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio per indicazioni diverse da quelle autorizzate; 3. medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale».

²² Sul punto, infatti, si era reso necessario un intervento chiarificatore da parte dell'AIFA, che con la circolare del 6 aprile 2020 aveva precisato che la corretta interpretazione dell'art. 17 del d.l. n. 18/2020 era quella che, con riferimento all'uso compassionevole, riteneva accentrate in capo al CE dell'I. Spallanzani solo le funzioni relative alla valutazione dei programmi di uso terapeutico e non anche quelle relative alle domande di uso terapeutico nominale. Questa distinzione è stata poi esplicitata dall'art. 40 del d.l. n. 23/2020, come riferito nel testo.

²³ Cfr. l'art. 1, co. 1, lett. e) del DM 7 settembre 2017.

²⁴ Cfr. l'art. 2 del DM 7 settembre 2017.

nuti del protocollo. Questo tipo di valutazione potrebbe giovare della prossimità tra richiedente e CE, e della verosimile maggiore facilità nelle relative interazioni.

8. *L'accentramento delle funzioni attualmente svolte dai Comitati etici territoriali nell'ottica delle riforme europee di imminente attuazione*

Le osservazioni critiche sinora formulate in tema di accentramento delle competenze si fondano su un convincimento di fondo: quello per cui l'alternativa tra l'accentramento delle funzioni di valutazione sulle sperimentazioni dei medicinali e il mantenimento di una rete territoriale di CE sia nella disponibilità del legislatore nazionale. Occorre, tuttavia, dar conto del fatto che, nel dibattito in corso, serpeggia l'idea per cui la via dell'accentramento in favore di un unico comitato etico nazionale sia imposta, per il prossimo futuro, dal diritto dell'UE.

Il fondamento di questa suggestione consiste nell'interpretazione del regolamento UE n. 536/2014, relativo alle sperimentazioni di medicinali, anch'esso inattuato (come il regolamento UE sui dispositivi medici) a causa della mancata operatività del portale informatico europeo per la recezione e gestione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione²⁵.

L'idea della ineluttabilità della transizione verso un assetto organizzativo caratterizzato dalla presenza di un unico comitato etico nazionale non convince.

Per prima cosa occorre chiarire che gli studi osservazionali sono esclusi dall'ambito di applicazione del regolamento, come prevede il par. 2 dell'art. 1 del regolamento medesimo. Quantomeno rispetto a questi studi la scelta del d.l. n. 23/2020 di assegnare al CE dell'I. Spallanzani, anziché ai comitati territoriali, la valutazione delle sperimentazioni dei medicinali anti Covid19 non può essere motivata dalla volontà di anticipare i tempi di una imminente transizione verso l'abolizione dei comitati territoriali imposta dall'UE addirittura attraverso uno strumento normativo ad effetti diretti come il regolamento²⁶.

²⁵ L. Pani, *Comitati etici? Uno ma buono*, in *Il sole 24 ore*, 10 maggio 2015, 29; id., *Il paziente al centro. Il nuovo Regolamento europeo non lascia dubbi: serve un solo comitato etico in grado di coordinare i pareri su tutti gli studi clinici*, *ivi*, 26 luglio 2015, 26.

²⁶ Il regolamento in questione abroga la precedente direttiva 2001/20/CE. Nella Relazione di accompagnamento alla proposta di regolamento si legge, al punto 3.13, che: «L'esperienza rivela in effetti le difficoltà che si creano allorché gli Stati membri, nell'ambito della loro cooperazione, basano il proprio lavoro su leggi nazionali di recepimento "simili, ma diverse" (...) Solo la forma giuridica del regolamento garantisce che gli Stati membri basino la loro valutazione di una domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica su un testo identico, piuttosto che su misure di recepimento nazionali divergenti (...) Infine, la forma giuridica del regolamento implica un'importante semplificazione. La sostituzione delle misure di recepimento a livello nazionale consente alle parti interessate di programmare e condurre le sperimentazioni cliniche, incluse quelle multinazionali, sulla base di un unico quadro normativo, piuttosto che sulla base di un "mosaico" di 27 quadri nazionali risultanti dal recepimento nella legislazione degli Stati membri».

Più complesso è il discorso relativo alle sperimentazioni interventistiche, oggetto del regolamento UE sopramenzionato.

Il regolamento, come noto, è uno strumento che, esprimendo effetti diretti negli ordinamenti nazionali, realizza una autentica uniformazione, a differenza della direttiva, che persegue l'obiettivo, meno radicale, della armonizzazione. La scelta del legislatore UE di disciplinare la materia delle sperimentazioni di medicinali mediante regolamento e non più tramite direttiva, riflette dunque la volontà di realizzare un quadro normativo più omogeneo in ambito europeo.

L'effettiva realizzazione di tale obiettivo, ad ogni modo, risente dei contenuti dei regolamenti UE: l'efficacia diretta di questi ultimi non deve, infatti, essere confusa con la necessaria "onnicomprensività" delle norme dettate dal regolamento medesimo. Non è, infatti, impossibile né irrazionale che in sede europea si scelga di normare con regolamento una determinata materia senza che ciò necessariamente presupponga la volontà di "coprire" ogni ambito della materia in questione, privando dunque gli Stati membri di ogni spazio di normazione.

È per l'appunto ciò che si riscontra nel regolamento n. 536/2014. Quest'ultimo prevede regole chiare e dettagliate in tema di procedure di autorizzazione alle sperimentazioni di medicinali: obbligo di presentazione di un'unica domanda di autorizzazione presso il portale UE; il cd. Stato *relatore* convalida la domanda previa verifica sulla sua completezza; lo Stato *relatore* redige una relazione di valutazione di parte I (avente ad oggetto aspetti generali e scientifici) e la presenta attraverso il portale UE al promotore (con eventuale richieste di informazioni aggiuntive) e agli Stati *interessati*; gli Stati *interessati* redigono una relazione di valutazione di parte II (avente ad oggetto aspetti etici e di fattibilità locale) e la presentano attraverso il portale UE al promotore (con eventuali richieste di informazioni aggiuntive) e allo Stato *relatore*; decisione finale con scenari alternativi: a) decisione finale negativa da parte dello Stato relatore che vale come conclusione negativa da parte di tutti gli Stati interessati; b) decisione finale positiva dello Stato relatore e silenzio di uno o più Stati interessati, che vale come silenzio assenso; c) decisione positiva dello Stato relatore e negativa di uno o più Stati interessati (presso i quali la sperimentazione non potrà aver luogo) per motivi attinenti la parte I o la parte II della relazione di valutazione ovvero «qualora un comitato etico abbia espresso un parere negativo che, a norma del diritto dello Stato membro interessato, è valido nell'intero territorio di tale Stato membro» (art. 8, par. 4).

Il passaggio sopracitato ha indotto a ritenere che il regolamento pretenda la transizione del diritto nazionale verso un assetto caratterizzato dalla presenza di un unico comitato etico nazionale²⁷.

Si tratta di una impressione che, tuttavia, non pare giustificata.

²⁷ Cfr. *supra* nota 25.

A ben vedere, infatti, il legislatore europeo si limita a prevedere che su ciascuna sperimentazione si esprima un unico comitato etico, indipendentemente dal carattere policentrico o multicentrico della sperimentazione. Ciò, tuttavia, non equivale a pretendere l'abolizione dei comitati etici territoriali. Non sarebbe, infatti, incompatibile il mantenimento della rete territoriale dei CE, continuando a prevedere che per ciascuno studio uno solo di essi sia in grado di esprimere un parere di sintesi, all'esito di una consultazione degli altri comitati territoriali coinvolti (nel caso, ovviamente, di sperimentazioni multicentriche). Ad oggi l'art. 7 del d.lgs. n. 211/2003, prevede che le sperimentazioni multicentriche presuppongano il parere positivo del CE del centro cui afferisce lo sperimentatore (cd. CE coordinatore), stabilendo però anche (al co. 3) che i CE di afferenza dei centri "satellite" (ossia dei centri coinvolti nella sperimentazione ma diversi da quello in cui opera lo sperimentatore) oltre a potersi esprimere *ex ante* sul protocollo possano anche impedire *ex post* (ossia all'indomani dell'emanazione del parere unico da parte del CE coordinatore) con il proprio parere negativo in termini di fattibilità locale che la sperimentazione abbia luogo nei centri di afferenza. Si potrebbe, dunque, ritenere che il parere del CE coordinatore sia già «valido nell'intero territorio nazionale», sebbene condizionato alle posizioni espresse dai CE "satellite" in merito alla perimetrazione dei centri coinvolti nella sperimentazione. In quest'ottica si potrebbe ragionare su una revisione della trafila procedimentale, stabilendo che i CE territoriali siano chiamati ad esprimere il loro parere di fattibilità locale (eventualmente da rimodulare in termini di parere non vincolante) prima della emanazione del parere unico, il quale dunque assumerebbe la natura di autentica decisione finale valida sull'intero territorio nazionale.

In alternativa, ove la via appena descritta si considerasse inadeguata sul piano della *compliance* rispetto agli obblighi europei, si potrebbe riformare il ruolo del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali²⁸ istituito dalla l. n. 3/2018, in modo da trasformare le attuali prerogative di monitoraggio di quest'ultimo nel potere di adottare "in prima persona", previa assunzione dei pareri non vincolanti dei CE territoriali coinvolti nella sperimentazione multicentrica, una decisione amministrativa da cui dipenda l'avvio o meno della sperimentazione sull'intero territorio nazionale. In questo modo la sede della decisione sarebbe del tutto svincolato dalla rete dei centri in cui si svolge la sperimentazione: il Centro di coordinamento nazionale dei CE etici territoriali opererebbe non in quanto CE del centro in cui opera lo sperimentatore coordinatore, ma in quanto sede istituzionalmente deputata al controllo.

Così come un'ulteriore via per garantire l'osservanza del regolamento senza rinunciare al patrimonio di esperienza della rete territoriale dei CE potrebbe con-

²⁸ Cfr. *supra* nota 8.

sistere nella differenziazione per discipline, ossia nel mantenere il pluralismo dei CE ma coniugare quest'ultimo con l'assegnazione di un ruolo di sintesi per ambito scientifico, in modo sostanzialmente analogo a quanto il d.l. n. 23 – e ancor prima il d.l. n. 18 – hanno fatto, sia pure in un'ottica emergenziale e temporanea, in tema di terapie antiCovid19. La previsione di un parere unico per “materia” potrebbe cioè rappresentare uno spunto anche in vista delle riforme imposte dall'entrata in vigore del regolamento, valutando la possibilità di arricchire – in un contesto più sereno rispetto a quello in cui hanno visto la luce i due d.d. l.l. sopra citati – meccanismi di interlocuzione preventiva tra il CE centrale “per materia” e i CE di afferenza dei centri coinvolti nella sperimentazione.

9. *Osservazioni conclusive*

Le ipotesi di riforma potrebbero essere molte di più di quello appena menzionate. Ciò che premeva, tuttavia, mettere in luce è il fatto che la rinuncia alla rete dei CE territoriali non sembra una strada segnata dalla normativa europea. Ne è una definitiva conferma anche il considerando n. 18 del regolamento del 2014, che dovrebbe fugare ogni dubbio circa l'indifferenza del legislatore dell'UE rispetto ai profili organizzatori in tema di CE. In esso si legge, infatti, che «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 presente regolamento dovrebbe essere lasciata allo Stato membro interessato. Tali decisioni rientrano nell'organizzazione interna di ciascuno Stato membro. In sede di determinazione dell'organismo o degli organismi appropriati gli Stati membri dovrebbero assicurare la partecipazione di persone non addette ai lavori, in particolare di pazienti o di organizzazioni di pazienti».

Questo approccio è esplicitato con ancora maggiore chiarezza nella relazione di accompagnamento al testo poi approvato come regolamento n. 536/2014, laddove al punto 3.2 si puntualizza che «Di conseguenza la proposta di regolamento, diversamente dalla direttiva 2001/20/CE, non stabilisce quale organismo o quali organismi all'interno di uno Stato membro approvi (o no) una sperimentazione clinica. La proposta di regolamento pertanto non regola né armonizza nel dettaglio il funzionamento dei comitati etici, né impone una cooperazione sistematica a livello operativo tra i comitati etici nell'UE, né limita l'ambito della valutazione dei comitati etici agli aspetti puramente etici (scienza ed etica sono inscindibili).

La proposta consente piuttosto agli Stati membri di organizzare, a livello interno, l'attribuzione dei compiti ai vari organismi. Ciò che conta è in effetti che gli Stati membri assicurino una valutazione indipendente e di alta qualità entro i termini stabiliti nella legislazione. Inoltre, è fondamentale garantire una maggiore chiarezza in merito alle questioni affrontate in cooperazione tra Stati membri e le questioni trattate singolarmente da ciascuno Stato membro in virtù del loro carattere intrinsecamente nazionale, locale o etico».

In sintesi, il riferimento che l'articolo 8 par. 4 del regolamento fa all'assenza di un parere negativo di un CE «valido nell'intero territorio dello Stato membro» (come condizione necessaria affinché lo Stato membro *interessato* possa negare l'autorizzazione alla sperimentazione) deve essere contestualizzato nel più ampio disegno riformatore promosso dal regolamento. Quest'ultimo, come si è visto, è indifferente al tema della organizzazione non solo dei CE ma, più in generale, delle Autorità competenti a decidere, in ciascuno Stato, sull'avvio di una sperimentazione.

Peraltro, a voler puntualizzare ulteriormente l'approccio del regolamento circa il ruolo dei comitati etici, non si può non riscontrare un ridimensionamento dell'attenzione ad essi dedicata. Il già richiamato par. 4 dell'art. 8 del regolamento si limita, infatti, a prevedere che ciascuno Stato *interessato* non possa esprimersi favorevolmente rispetto alla sperimentazione in caso di parere negativo («valido nell'intero territorio dello Stato membro») emesso per l'appunto da un CE. Si profila, dunque, un blando meccanismo di silenzio assenso, che segna una importante discontinuità rispetto alla direttiva 2001/20/CE (abrogata dal regolamento), che all'art. 9, par. 1, stabiliva che «Lo sponsor può iniziare una sperimentazione clinica solo dopo aver ottenuto il parere favorevole del comitato etico».

La sensazione che si trae, dunque, dall'analisi del quadro europeo “retrostante” rispetto agli interventi normativi d'emergenza in materia di sperimentazioni non è quella di una anticipazione di uno scenario annunciato e inevitabile: l'eliminazione della rete dei CE territoriali in favore di un unico organo centrale. Guardando alla disciplina europea i dati che emergono rispetto al ruolo dei CE sono di segno diverso e consistono, come si è visto, nell'indifferenza del legislatore rispetto a profili di tipo organizzatorio e, più in generale, in un ridimensionamento del “peso specifico” di tali organi nel processo decisionale che in tema di autorizzazione si compie in sede nazionale (cfr. quanto sopra si è detto in tema di transizione verso un regime di silenzio assenso in tema di pareri del CE).

Quella tra territorialità e accentramento è, dunque, una battaglia domestica che dovrebbe tener conto tanto degli obiettivi di contenimento di spesa (che finora hanno ispirato le riforme che hanno condotto ai CE di area vasta²⁹) quan-

²⁹ Oltre alla già citata l. n. 3/2018, si veda anche il Decreto del Ministero della Salute dell' 8 febbraio 2013 («Criteri per la composizione ed il funzionamento dei comitati etici»).

to di quelli di efficienza e dunque, in definitiva, di buon andamento. In questa riflessione, probabilmente, meriterebbe di essere coinvolto anche il tema limitrofo, e altrettanto dibattuto soprattutto in ambito sanitario, dell'alternativa tra centralizzazione e policentrismo delle funzioni di acquisto. Anche rispetto a questo profilo il diritto dell'UE, se esaminato con obiettività, si pone in termini neutrali³⁰, lasciando alla politica nazionale³¹ il delicato compito di realizzare la migliore sintesi tra obiettivi di interesse generale che, di primo acchito, potrebbero apparire in conflitto tra loro.

³⁰ I considerando n. 15 e 16 della direttiva 2014/18/UE si limitano, infatti, ad affermare che «In alcuni Stati si sono sviluppate tecniche di centralizzazione delle committenze. Diverse amministrazioni aggiudicatrici sono incaricate di procedere ad acquisti o di aggiudicare appalti pubblici/stipulare accordi quadro destinati ad altre amministrazioni aggiudicatrici. Tali tecniche consentono, dato il volume degli acquisti, un aumento della concorrenza e dell'efficacia della commessa pubblica. Occorre pertanto prevedere una definizione comunitaria di centrale di committenza destinata alle amministrazioni aggiudicatrici. Occorre altresì fissare le condizioni in base alle quali, nel rispetto dei principi di non discriminazione e di parità di trattamento, le amministrazioni aggiudicatrici che acquistano lavori, forniture e/o servizi facendo ricorso ad una centrale di committenza possono essere considerate come aventi rispettato le disposizioni della presente direttiva. Al fine di tener conto delle diversità esistenti negli Stati membri, occorre lasciare a questi ultimi la facoltà di prevedere la possibilità per le amministrazioni aggiudicatrici di ricorrere ad accordi quadro, a centrali di committenza, ai sistemi dinamici di acquisizione ad aste elettroniche e al dialogo competitivo, quali sono definiti e disciplinati dalla presente direttiva». La definizione viene fornita dal co. 1 dell'art. 1, che tuttavia nessun vincolo pone rispetto al ricorso alla centralizzazione, come si evince anche dall'art. 11 della direttiva, in cui si stabilisce soltanto che «Gli Stati membri possono prevedere la possibilità per le amministrazioni aggiudicatrici di acquistare lavori, forniture e/o servizi facendo ricorso ad una centrale di committenza».

³¹ Sulla tendenza, particolarmente accentuata in ambito sanitario, della legislazione nazionale a favorire l'accentramento delle funzioni di acquisto si veda F. Fracchia, *I contratti pubblici come strumento di accentramento*, in *Riv. it. dir. pubbl. com.*, 2015, 6, 1259 ss.; B.G. Mattarella, *La centralizzazione delle committenze*, in *Giorn. dir. amm.*, 2016, 5, 613 ss.; C. Guardamagna, *Centralizzazione e digitalizzazione nelle procedure di affidamento dei contratti pubblici*, in *questa Rivista*, 2018, 3, 993 ss.; F. Di Lascio, *La centralizzazione degli appalti, la spending review e l'autonomia organizzativa locale*, in *Giorn. dir. amm.*, 2014, 2, 208 ss.; L. Fiorentino, *Gli acquisti delle pubbliche amministrazioni nella legge di bilancio per il 2017*, *ivi*, 2017, 2, 211 ss.; M.P. Guerra, *Dalla spending review a un "sistema" del public procurement: La qualificazione delle stazioni appaltanti tra centralizzazione e policentrismo*, in *Studi in onore di Antonio Romano Tassone*, Napoli, 2017, I, 1537 ss.; M. Cozzio, *Gli obblighi sulla centralizzazione degli acquisti degli enti locali al vaglio della Corte di giustizia UE*, in *Riv. trim. app.*, 2019, 1, 233 ss.; L. Donato, *Introduzione*, in *Banca d'Italia. Eurosystem. La riforma delle stazioni appaltanti. Ricerca della qualità e disciplina europea, Quaderni di ricerca giuridica della Consulenza Giuridica Legale*, 2016, 11 ss.

Procedure per la sperimentazione di medicinali anti-Covid19: prove tecniche di accentrimento delle competenze dei Comitati etici?

Il contributo esamina le recenti previsioni normative aventi ad oggetto la disciplina autorizzatoria delle sperimentazioni cliniche aventi la cura del Covid19. In particolare viene esaminata la scelta di accentrare in capo al Comitato etico dell'Istituto Spallanzani le funzioni di valutazione sinora svolte dalla rete dei Comitati etici territoriali. Questa opzione potrebbe essere seguita anche dopo la fine dell'emergenza sanitaria in corso, anche in ragione del fatto che la normativa europea di imminente attuazione sembra, ad una prima lettura, prevedere lo svolgimento in un'unica sede nazionale delle funzioni di controllo etico.

Procedures applying to clinical trials anti-Covid19 : "technical tests" to ascertain the ethics committees' skill

The paper examines recent regulatory provisions concerning the authorization framework about clinical trials for the treatment of Covid19. In particular, the choice to focus on the ethics committee of the Spallanzani Institute the task of checking carried out so far by the network of territorial ethics committees. This option could also be followed after the end of the ongoing health emergency, due to the European legislation that is about to be implemented seems, at first reading, to provide for the performance of ethical control functions by a single national body.

