

# La riforma italiana dei comitati etici nel contesto europeo: sfide, opportunità e spunti comparatistici

Citation for published version (APA):

Parziale, A. (2023). La riforma italiana dei comitati etici nel contesto europeo: sfide, opportunità e spunti comparatistici. *Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario*, (1), 103-121.

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Document license:

Taverne

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 29 Apr. 2024

Andrea Parziale

---

**LA RIFORMA ITALIANA  
DEI COMITATI ETICI  
NEL CONTESTO EUROPEO:  
SFIDE, OPPORTUNITÀ  
E SPUNTI COMPARATIVI**

---

Estratto

# LA RIFORMA ITALIANA DEI COMITATI ETICI NEL CONTESTO EUROPEO: SFIDE, OPPORTUNITÀ E SPUNTI COMPARATIVI

## THE ITALIAN REFORM OF ETHICS COMMITTEES IN THE EUROPEAN CONTEXT: CHALLENGES, OPPORTUNITIES, AND COMPARATIVE INSIGHTS

Andrea Parziale\*

### RIASSUNTO

*Il presente contributo descrive le principali novità introdotte dal decreto del Ministero della Salute del 26 gennaio 2023 (Individuazione di quaranta comitati etici territoriali), nel contesto della “lunga riforma” dei comitati etici in Italia. Vengono, inoltre, discusse, con taluni riferimenti comparati, le potenzialità e i limiti del decreto de quo rispetto alle sfide poste sia dalla nuova procedura di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche, ai sensi del Regolamento (UE) 536/2014, sia dalle forme più innovative di ricerca biomedica. Il contributo si conclude con una serie di possibili misure, relative alla composizione e al funzionamento dei comitati etici, che potrebbero contribuire a rendere questi ultimi maggiormente in grado di far fronte a un contesto regolatorio e di ricerca sempre più impegnativo, anche alla luce di un’analisi comparata delle esperienze di altri Stati membri dell’UE.*

### SUMMARY

*This article describes the main changes introduced by the Decree of the Ministry of Health of 26 January 2023 (Identification of 40 territorial ethics committees), against the backdrop of the Italian “long reform” of ethics committees. The article also discusses, with some comparative references, the potential and limits of the Decree in relation to the challenges posed both by the new authorisation procedure for clinical trials under Regulation (EU) 536/2014 and by the most innovative forms of biomedical research. The article concludes with a number of possible measures regarding the composition and functioning of ethics committees, which could better enable them to deal with an increasingly challenging regulatory and research environment. This is also in light of a comparative analysis of several EU Member States.*

\* Institute for Transnational Legal Research (METRO), Faculty of Law, Maastricht University.

**Parole chiave:** Ricerca biomedica - Sperimentazioni cliniche - Regolamento (UE) 536/2014 - Comitati etici.

*Keywords:* Biomedical Research - Clinical trials - Regulation (EU) 536/2014 - Ethics Committees.

### SOMMARIO:

1. Introduzione; 2. Il ruolo dei comitati etici, tra vecchie e nuove criticità; 3. Regolamento (UE) 536/2014 e comitati etici: opportunità e rischi; 4. Regolamento (UE) 536/2014 e comitati etici: una prospettiva comparata; 4.1. Austria; 4.2. Belgio; 4.3. Francia; 4.4. Germania; 4.5. Paesi Bassi; 4.6. Spagna; 4.7. Osservazioni comparate; 5. Il D.M. 26 gennaio 2023: le principali novità; 6. Il d.m. 26 gennaio 2023: contesto e alcune osservazioni critiche; 7. Verso un nuovo modello di comitato etico? Alcune proposte.

## 1. Introduzione.

Requisito etico fondamentale per ogni attività di ricerca relativa alla salute che coinvolga esseri umani è la valutazione indipendente della sua accettabilità etica<sup>1)</sup>. Questo principio è sancito in una serie di strumenti internazionali, che affidano tale compito ai comitati etici. In particolare, la Dichiarazione di Helsinki<sup>2)</sup> afferma, al paragrafo 23, che il protocollo di ricerca deve essere presentato per la considerazione, commento, guida e approvazione a un comitato etico per la ricerca, prima dell'inizio dello studio. Tale comitato etico deve essere indipendente dai ricercatori e dai finanziatori della ricerca, deve essere debitamente qualificato e ha il diritto di monitorare le ricerche in corso. Analogamente, le *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, preparate dal *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) in

1) THE NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH, *The Belmont Report. Ethical Principles & Guidelines for Research Involving Human Subjects*, 18 aprile 1979. Disponibile su: [https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c\\_FINAL.pdf](https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf). Visionato il 10 marzo 2023; CONSIGLIO D'EUROPA, *Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research*, 25 gennaio 2005. Disponibile su: <https://rm.coe.int/168008371a>. Visionato il 10 marzo 2023; WORLD MEDICAL ASSOCIATION, *WMA Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*, 64th WMA General Assembly, ottobre 2013, Fortaleza, Brasile. Disponibile su: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Visionato il 10 marzo 2023.

2) WORLD MEDICAL ASSOCIATION, *WMA Declaration of Helsinki*, op. cit.

collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)<sup>3)</sup>, prevedono, alla Linea Guida 23, che tutte le proposte di ricerca sulla salute che coinvolgono soggetti umani debbano essere preventivamente approvate da un *ethics committee* indipendente. Il commento a tale Linea Guida enfatizza l'inscindibilità tra revisione scientifica ed etica, che devono poter essere combinate allo scopo di garantire il « valore sociale della ricerca »; con la conseguenza che la valutazione del comitato etico deve investire tutti gli aspetti del protocollo di studio. Allo scopo di consentire ai comitati etici di svolgere questa fondamentale funzione protettiva dei diritti dei partecipanti alla ricerca, entrambi gli strumenti internazionali citati insistono sulla necessaria composizione interdisciplinare di tali organi, sebbene con un diverso livello di dettaglio<sup>4)</sup>.

È, dunque, inevitabile che le procedure valutative proprie dei comitati etici rivestano una rilevanza primaria nel quadro regolatorio previsto per le sperimentazioni cliniche, in cui gli effetti di uno o più medicinali vengono studiati, in relazione a soggetti umani, per accertarne la sicurezza o l'efficacia<sup>5)</sup>. Nell'UE, i comitati etici sono, infatti, espressamente citati nel Regolamento (UE) 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE (di seguito, anche solo Regolamento), che, come si vedrà nel prosieguo del presente contributo, ha ampiamente riformato la disciplina eurounitaria delle sperimentazioni cliniche<sup>6)</sup>.

In effetti, all'entrata in vigore del Regolamento è seguito, nell'UE, un ampio processo di riforma dei comitati etici, nel quale si è inserita anche l'Italia. Con d.m. 26 gennaio 2023 (*Individuazione di quaranta comitati etici territoriali*)<sup>7)</sup>, il Ministero della Salute ha, infatti, da ultimo disposto la riorganizzazione dei comitati etici sul territorio nazionale, riducendone il numero complessivo e rimodulandone le relative competenze, nell'ambito del nuovo quadro legislativo definito dal Regolamento. Sebbene quest'ultimo tratti solo

3) COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS), *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*, Ginevra, 2016. Disponibile su: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>. Visionato il 10 marzo 2023.

4) In particolare, il paragrafo 23 della Dichiarazione di Helsinki si limita ad affermare che un comitato etico dovrebbe, *inter alia*, essere adeguatamente qualificato. Viceversa, il commento alla Linea Guida 23 delle *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans* del CIOMS specifica le tipologie di expertise (essenzialmente mediche ed etico-giuridiche), aggiungendo che ai lavori dovrebbero partecipare anche rappresentanti dei partecipanti alla ricerca o della comunità di riferimento.

5) Per la definizione legislativa di sperimentazione clinica nell'UE, cfr. l'articolo 2(2), n. 2, Regolamento (UE) 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

6) Sulle novità introdotte dal regolamento e il suo impatto sulle sperimentazioni cliniche, v., *ex multis*, L. FIERRO, *L'UE verso la mondializzazione della sperimentazione clinica. Dalla semplificazione delle procedure ai diritti degli arzuolati*, in questa *Rivista*, 2016, 3, p. 971; M. FERRARI, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni cliniche nei Paesi dell'UE*, in *Responsabilità Civile e Previdenza*, 2016, 2, p. 702; E. TENTI, G. SIMONETTI, M.T. BOCHICCHIO, G. MARTINELLI, *Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014)*, in *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2018, 11, pp. 99-101; A. MANCINO, E. CREA, M. MESSINA *et al.*, *Regulation 536/2014 and its beneficial impacts on academic clinical research in Italy. Closing the loop*, in *Contemp Clin Trials Commun*, 2022;29:100992, doi:10.1016/j.conctc.2022.100992.

7) MINISTERO DELLA SALUTE, *Decreto 26 gennaio 2023. Individuazione di quaranta comitati etici territoriali. (23A00852)*, in *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale, 7 febbraio 2023, p. 18. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/02/07/31/sg/pdf>. Visionato il 10 marzo 2023.

limitatamente del ruolo dei comitati etici<sup>8)</sup>, la nuova procedura di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche introdotta dal Regolamento, come si vedrà più diffusamente di seguito, comporta, infatti, una drastica accelerazione delle tempistiche, con inevitabili ricadute sulle modalità di funzionamento dei comitati etici stessi.

Il Regolamento (UE) 536/2014 rappresenta, di conseguenza, un'occasione importante per gli Stati membri per riformare i comitati etici, nella prospettiva, da un alto, di risolvere, almeno in parte, i problemi che storicamente impediscono la piena espressione del loro potenziale; dall'altro lato, di rendere i comitati etici maggiormente in grado di affrontare le sfide di una ricerca biomedica sempre più transnazionale e comportante implicazioni etico-sociali di crescente complessità e, talvolta, senza precedenti<sup>9)</sup>. Valutare se e come il sistema delineato dal decreto in esame possa contribuire a uno sviluppo in tal senso della disciplina italiana sui comitati etici è l'obiettivo principale del presente contributo.

A tal fine, si rende, in primo luogo, necessaria una breve ricapitolazione del ruolo e delle difficoltà dei comitati etici rispetto alla ricerca biomedica su soggetti umani. In secondo luogo, l'impatto del Regolamento sul ruolo dei comitati etici in taluni Stati membri dell'UE viene analizzato in un'ottica comparativa. In terzo luogo, viene descritto e contestualizzato il contenuto del d.m. 26 gennaio 2023, nell'ambito della "lunga riforma" della revisione etica che vede da tempo impegnata l'Italia. Viene, quindi, svolta una valutazione generale delle potenzialità e dei limiti delle disposizioni del decreto in esame rispetto alle sfide poste dal Regolamento e dalle forme più innovative di ricerca biomedica. Infine, vengono delineate delle possibili misure nel senso di una maggiore professionalizzazione dei "nuovi" comitati etici, che potrebbero consentire a questi ultimi di affrontare più efficacemente tali sfide, anche alla luce dell'analisi comparata precedentemente condotta.

## 2. Il ruolo dei comitati etici, tra vecchie e nuove criticità.

Come ricordato al principio del presente contributo, i comitati etici sono chiamati a svolgere una imprescindibile funzione protettiva dei diritti fondamentali dei partecipanti

8) Il considerando 18 del Regolamento si limita a demandare agli Stati membri « [l]a 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 », stabilendo dei principi molto generali circa la composizione degli « organismi appropriati »: « partecipazione di persone non addette ai lavori »; « disponibilità delle competenze necessarie »; indipendenza dei valutatori e assenza di « qualsiasi indebito condizionamento ».

9) Ad esempio, sterminata è la letteratura sulle implicazioni etiche dell'applicazione sanitaria di soluzioni di Intelligenza Artificiale e robotica. V., *ex plurimis*, A. MANTELETO, *The Social and Ethical Component in AI Systems Design and Management*, in *Id.* (a cura di) *Beyond Data. Information Technology and Law Series*, Springer, L'Aja, pp. 93-137; J. MORLEY, CAIO C.V. MACHADO, C. BURR, J. COWLS, I. JOSHI, M. TADDEO, L. FLORIDI, *The ethics of AI in health care: A mapping review*, in *Social Science & Medicine*, 2020, 260, 113172; R. BELK, *Ethical issues in service robotics and artificial intelligence*, in *The Service Industries Journal*, 2021, 41:13-14, 860-876, doi: 10.1080/02642069.2020.1727892.

alla ricerca, con particolare riguardo alle sperimentazioni cliniche. Tuttavia, la letteratura non ha mancato di rilevare come la prassi di tali organismi non sia sempre all'altezza del loro alto ruolo sociale<sup>10</sup>. La lentezza, la mancanza di risorse adeguate e talvolta anche una certa incoerenza valutativa contribuiscono alla percezione, piuttosto diffusa tra i ricercatori, del sistema di revisione etica come un ostacolo burocratico, piuttosto che un procedimento costruttivo imprescindibile per proteggere i diritti dei partecipanti<sup>11</sup>.

Tali problemi sono destinati ad acuirsi in un contesto in cui le proposte di ricerca si fanno sempre più numerose e internazionalizzate, con la tendenza a porre criticità etiche e sociali di crescente complessità e, talvolta, del tutto nuove. Un ambito di particolare interesse, in quest'ottica, è rappresentato dallo sviluppo e dall'applicazione di soluzioni di intelligenza artificiale e robotica nella ricerca e nella pratica biomedica (ad esempio, per finalità di assistenza sanitaria e riabilitazione)<sup>12</sup>; un ambito in cui i benefici dell'interazione tra *software*, robot ed esseri umani si accompagnano a rischi considerevoli, anche in termini di protezione dei dati<sup>13</sup> e di *bias* a detrimento di determinate popolazioni. In questo quadro, i comitati etici sono chiamati a svolgere un ruolo cruciale, ma tutt'altro che semplice.

### 3. Regolamento (UE) 536/2014 e comitati etici: opportunità e rischi.

A fronte delle tradizionali criticità dei comitati etici e delle nuove sfide poste dalle più recenti tendenze della ricerca biomedica internazionale, il Regolamento (UE) n. 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche – entrato in vigore il 16 giugno 2014 e divenuto applicabile il 31 gennaio 2022<sup>14</sup>), con la piena funzionalità del *Clinical Trial Information*

10) E.J. EMANUEL, A. WOOD, A. FLEISCHMAN *et al.*, *Oversight of human participants research: identifying problems to evaluate reform proposals*, in *Ann Intern Med.*, 2004;141(4):282-291.

11) L. ABBOTT, C.A. GRADY, *A systematic review of the empirical literature evaluating IRBs: what we know and what we still need to learn*, in *J Empir Res Hum Res Ethics*, 2011, 6(1), pp. 3-19. OFFICE OF INSPECTOR GENERAL, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, *Institutional Review Boards: A time for reform*, Washington DC, 1998. Disponibile su: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-97-00191.pdf>. Visionato il 10 marzo 2023.

12) K. DENECKE - C.R. BAUDOIN, *A Review of Artificial Intelligence and Robotics in Transformed Health Ecosystems*, in *Frontiers in Medicine*, 2022, 9, 10.3389/fmed.2022.795957; L. RICOTTI, *Dati sanitari e gli altri profili etici nella bioingegneria*, in questa *Rivista*, 2019, fasc. 1, p. 251; L.A. CELI, J. CELLINI, M.L. CHARPIGNON, E.C. DEE, F. DERONCOURT *et al.*, *Sources of bias in artificial intelligence that perpetuate healthcare disparities-A global review*, in *PLOS Digital Health*, 2022, 1(3), e0000022, <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000022>.

13) G. COMANDÉ, *Ricerca in sanità e data protection un puzzle ... risolvibile*, in questa *Rivista* 2019, fasc. 1, p. 187; D. AMRAM, *L'Ulisse accountable. Ricerca e protezione dei dati personali concernenti la salute: il tentativo di armonizzazione al livello europeo post GDPR e le interpretazioni offerte dai sistemi irlandese, belga, spagnolo e italiano*, in questa *Rivista*, 2019, 1, p. 209; I. RAPISARDA, *Ricerca scientifica e circolazione dei dati personali. Verso il definitivo superamento del paradigma privatistico?*, in *Europa e Diritto Privato*, 2021, fasc. 2, p. 301. Anche la sempre maggiore condizione di dati "sensibili" tramite biobanche e altre infrastrutture di ricerca è foriera di delicate questioni etiche: E.S. DOVE, *Biobanks, Data Sharing, and the Drive for a Global Privacy Governance Framework*, in *J Law Med Ethics*, 2015, 43(4), pp. 675-689, doi:10.1111/jlme.1231; Valeria CAREDDA, *Campioni biologici e big data: l'evoluzione del consenso*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone*, 2022, fasc. 3, p. 1061.

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

*System* (CTIS) gestito dall’Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) – introduce indubbi elementi di opportunità, ma anche dei rischi significativi per i sistemi nazionali di revisione etica. Da un lato, infatti, il Regolamento reca una definizione minimale di comitato etico come « un organismo indipendente istituito in uno Stato membro a norma del diritto di tale Stato membro e incaricato di fornire pareri ai fini del presente regolamento che tenga conto della prospettiva dei non addetti ai lavori, in particolare i pazienti o le loro organizzazioni » (Articolo 2(2), n. 11, Regolamento)<sup>15</sup>. Inoltre, all’articolo 9, il Regolamento si limita elencare dei requisiti minimi per le « persone incaricate di valutare la domanda » di autorizzazione della sperimentazione clinica (ad esempio, assenza di conflitti di interesse e indebiti condizionamenti), demandando, di fatto, agli Stati membri la scelta sul se e sul come disciplinare nel dettaglio composizione e funzionamento degli stessi. Dall’altro lato, la nuova procedura amministrativa delineata dal Regolamento presenta delle novità tali da, di fatto, imporre agli Stati membri un profondo ripensamento del ruolo dei comitati etici.

Nel tentativo di superare i limiti della previgente Direttiva 2001/20/CEE<sup>16</sup>, il Regolamento prevede, infatti, una procedura semplificata di domanda e valutazione delle sperimentazioni cliniche, affinché « l’Unione resti un luogo attrattivo per lo svolgimento delle sperimentazioni cliniche » (considerando 8, Regolamento). A tale scopo, la nuova procedura prevede, in primo luogo, la trasmissione elettronica di tutti i fascicoli di domanda di sperimentazione clinica presso un unico portale e banca dati eurounitari, gestiti dall’EMA (considerando 25, 66, 67 e art. 40, Regolamento). Questa infrastruttura digitale permette tecnicamente una valutazione coordinata che coinvolge tutti gli Stati interessati, sotto l’egida di uno Stato membro relatore.

In secondo luogo, il Regolamento imprime una drastica accelerazione delle tempistiche di valutazione e approvazione<sup>17</sup>, imponendo scadenze multiple e brevi, assistite talvolta da meccanismi di “silenzio assenso”<sup>18</sup>.

15) Si tratta di una definizione decisamente più scarna di quella contenuta nella previgente Direttiva 2001/20/CE, che descriveva il comitato etico nei termini di un « organismo indipendente in uno Stato membro, composto di personale sanitario e non, incaricato di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di questa tutela, emettendo, ad esempio, pareri sul protocollo di sperimentazione, sull’idoneità dello o degli sperimentatori, sulle strutture e sui metodi e documenti da impiegare per informare i soggetti della sperimentazione prima di ottenerne il consenso informato » (Articolo 2, lett. k, Direttiva 2001/20/CE).

16) Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

17) V., in particolare, le scadenze di cui al Capo II del Regolamento, relative alle varie fasi della procedura di autorizzazione: *presentazione di una domanda* (art. 5); *relazione di valutazione – aspetti compresi nella parte I* (art. 6); *relazione di valutazione – aspetti compresi nella parte II* (art. 7); *decisione sulla sperimentazione clinica* (art. 8). La durata massima della procedura che complessivamente ne risulta è di 60 giorni.

18) In estrema sintesi, ai sensi dell’art. 8, Regolamento, nel caso di sperimentazioni cliniche multinazionali, una volta completata la procedura a livello eurounitario, ciascuno Stato membro deve comunicare la propria decisione al promotore entro cinque giorni. Se il termine non viene rispettato, la domanda si considera accettata. V. anche CONSIGLIO DELL’UE, *Council adopts new rules on clinical trials*, 14 aprile 2014 (disponibile su: [https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms\\_data/docs/pressdata/en/lsa/142181.pdf](https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/142181.pdf). Visionato il 10 marzo 2023): « *The regu-*



In terzo luogo, la domanda unica di autorizzazione della sperimentazione clinica è suddivisa in due parti. La Parte I (art. 6 del Regolamento) riguarda i cosiddetti aspetti tecnico-scientifici, che comprendono i benefici terapeutici e di salute pubblica previsti, i rischi e i disagi per il soggetto, la completezza e l'adeguatezza della *brochure* dello sperimentatore e le questioni di *compliance*. La Parte I viene valutata da uno Stato membro relatore, che prepara una valutazione relazione in accordo con gli altri Stati membri interessati. La Parte II (art. 7 del Regolamento) concerne, invece, aspetti più locali, come le procedure di consenso informato, le procedure di selezione dei partecipanti e i meccanismi di risarcimento dei danni, ed è affidata alla valutazione di un comitato etico, secondo la legislazione dello Stato interessato. L'articolo 4, paragrafo 2, del Regolamento demanda agli Stati membri la scelta se sottoporre a un comitato etico anche aspetti della valutazione relativa alla Parte I, garantendo « l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del comitato etico con la tempistica e le procedure » previste dal Regolamento (art. 4(3), Regolamento).

Le principali novità sopra delineate presentano una serie di opportunità e rischi per il ruolo dei comitati etici nell'UE. In primo luogo, la piena funzionalità del CTIS rappresenta un fattore di efficientamento complessivo del sistema, riducendo tempi e costi totali di gestione informativa per tutti i soggetti e gli enti coinvolti. In secondo luogo, la previsione di meccanismi di silenzio assenso costituisce, da un lato, un mezzo efficace per garantire il rispetto delle tempistiche accelerate previste dal Regolamento. D'altro canto, tali meccanismi possono comportare, di conseguenza, che uno *sponsor* possa avviare una sperimentazione clinica anche senza la previa approvazione del comitato etico in un determinato Stato membro; una eventualità che rappresenta, a ben vedere, una violazione del requisito etico della necessaria approvazione positiva (e non tacita) della ricerca da parte di un comitato etico, come previsto dalla Dichiarazione di Helsinki e dalle *Good Clinical Practices* (GCP) dell'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (entrambe, peraltro, espressamente richiamate nei considerando del Regolamento)<sup>19</sup>. In terzo luogo, il Regolamento delinea una possibile separazione tra valutazione scientifica e valutazione etica, attribuendo allo Stato membro la facoltà di limitare la valutazione del comitato etico alla sola Parte II. Ciò potrebbe rappresentare un'opzione utile per Stati membri per far fronte a scadenze molto ravvicinate. Tuttavia, è giocoforza rilevare che il modello di revisione etica ristretta che da tale scissione discenderebbe si pone in contraddizione con il modello di

~~~~~  
*lation sets the timeline for authorisation of clinical trials at 60 days. If no decision is taken within this period the authorisation is deemed to be given ("tacit approval")».*

19) V. LUKASEVICIENE, J. HASFORD, D. LANZERATH *et al.*, *Implementation of the EU clinical trial regulation transforms the ethics committee systems and endangers ethical standards*, in *Journal of Medical Ethics*, 2021, 47, e82.

revisione ampio richiesto dagli strumenti internazionali rilevanti, peraltro espressamente richiamati dal considerando 91 del Regolamento<sup>20</sup>).

#### 4. Regolamento (UE) 536/2014 e comitati etici: una prospettiva comparata.

Alle opportunità e alle sfide sopra delineate gli Stati membri dell'UE hanno reagito variamente. Il presente paragrafo offre una panoramica dei sistemi di revisione etica sviluppatasi a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento negli Stati membri ospitanti, secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>21</sup>), un numero significativo di sperimentazioni cliniche, in numero assoluto (Germania, Francia e Spagna) o in rapporto alla popolazione (Paesi Bassi, Belgio e Austria). In particolare, per ogni ordinamento considerato, viene descritta sinteticamente la normativa in materia di composizione e funzioni dei comitati etici e il loro ruolo nella procedura autorizzativa ai sensi del Regolamento. I sistemi nazionali analizzati sono elencati in ordine alfabetico. Concludono il paragrafo delle considerazioni comparate.

##### 4.1. Austria.

L'*Arzneimittelgesetz* austriaco (AMG), come riformato dall'*Änderung des Arzneimittelgesetzes und des Gentechnikgesetzes* del 14 febbraio 2022, disciplina composizione e funzioni dei comitati etici con un certo livello di dettaglio. In primo luogo, i comitati etici devono rispettare dei requisiti di buona organizzazione e competenza, di cui devono fornire prova all'autorità fedale competente (§ 32(1) e 2, AMG). In particolare, i comitati devono essere composti da esperti in medicina, sperimentazioni cliniche, farmacia e farmacologia, biometria, diritto ed etica, nonché da rappresentanti di pazienti e gruppi vulnerabili (ad es., persone diversamente abili e anziani) (§ 32(6), AMG). Si specifica, in secondo luogo, che, se necessario, possono essere consultati ulteriori esperti (ivi), cui si estendono i requisiti di imparzialità previsti per i membri del comitato etico (§ 33(3), AMG), o i comitati etici locali (§ 36(3), AMG). Inoltre, si prevede che i comitati etici dispongano delle risorse materiali, informatiche e umane necessarie a garantire la preparazione tempestiva delle dichiarazioni richieste e a svolgere, a tal fine, procedure di coordinamento a breve termine (§ 32(1), AMG). Infine, completa il sistema una piattaforma,

20) S. TUSINO - M. FURFARO, *Rethinking the role of Research Ethics Committees in the light of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials and the COVID-19 pandemic*, in *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(1), pp. 40-46, doi:10.1111/bcp.14871.

21) GLOBAL OBSERVATORY ON HEALTH RESEARCH AND DEVELOPMENT, *Number of clinical trials by year, country, WHO region and income group (1999-2021)*. Disponibile su: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-clinical-trials-by-year-country-who-region-and-income-group>. Visionato il 10 marzo 2023.

composta da rappresentanti dei comitati etici (§ 29, AMG), chiamata, *inter alia*, ad adottare un regolamento interno comune per i comitati etici, determinare la distribuzione dei compiti per le richieste di approvazione e segnalare al ministero federale della salute se un comitato etico non soddisfa più i requisiti legali (§ 34, AMG), nonché a concludere un accordo di cooperazione con l'autorità federale competente (§ 30, AMG). Né i membri della piattaforma né quelli dei comitati etici seguono istruzioni nell'esercizio delle loro funzioni (§§ 29(2) e 32(7), AMG). Le tariffe per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sono determinate dall'autorità federale competente, in coordinamento con la piattaforma, e sono approvate a livello ministeriale (§ 47(1), (2) e (3), AMG). In armonia con l'articolo 86 del Regolamento, tali tariffe devono essere in linea con il principio del *cost recovery*, ma delle tariffe ridotte possono essere applicate per le sperimentazioni cliniche accademiche (§ 47(1) e 34(6), AMG). Per quanto riguarda, infine, il ruolo dei comitati etici nella procedura autorizzativa di cui al Regolamento, essi valutano entrambe le parti della relazione di valutazione (§ 35(1), AMG). L'autorità federale competente può apportare delle modifiche all'opinione del comitato etico sulla Parte I solo qualora nutra dei dubbi sulla formazione o l'accuratezza dell'opinione stessa (ivi).

#### 4.2. Belgio.

In Belgio, la *Loi relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain* del 7 maggio 2017 (*Loi 7 maggio 2017*) dettaglia la composizione multidisciplinare minima dei comitati etici, dove devono essere rappresentate *expertise* di farmacologia, metodologia di ricerca clinica, medicina generale, pediatria, psicologia, infermeria e farmacia (art. 6, *Loi 7 maggio 2017*). Il comitato etico deve comprendere, inoltre, almeno un filosofo o rappresentante delle scienze umane "iniziato" o formato in etica medica, un giurista e un rappresentante dei pazienti (ivi). È previsto, altresì, un *Collège*, di nomina ministeriale e a composizione medico-giuridica, che coordina i comitati etici, anche tramite delle raccomandazioni, ne assicura la qualità e funge punto di contatto per le comunicazioni tra i comitati etici e l'*Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé* (AFMPS) (art. 9, *Loi 7 maggio 2017*). Tale Collegio determina, in particolare, il comitato etico abilitato a formulare un'opinione nel quadro di una domanda di autorizzazione di una sperimentazione clinica, tenendo conto dell'*expertise* del comitato e del rispetto, da parte di quest'ultimo, delle raccomandazioni del Collegio stesso quanto all'osservanza della legge e dei decreti reali e del suo sistema di qualità (art. 7, *Loi 7 maggio 2017* e art. 22, *Arrêté royal portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain* del 9 ottobre 2017).

La *Loi 7 maggio 2017* e il decreto reale da ultimo citato regolano, inoltre, il ruolo dell'AFMPS e dei comitati etici nell'autorizzazione di una sperimentazione clinica, per la

quale è richiesto un parere favorevole da parte di entrambi gli organi (art. 21, *Loi 7 maggio 2017*), sulla base di una valutazione “congiunta” delle Parti I e II del rapporto di valutazione (art. 16, *Loi 7 maggio 2017*). In particolare, con riferimento alla Parte I, l'AFMPS è il “primo responsabile” (*première responsable*) della valutazione dei documenti relativi al rispetto delle buone pratiche di fabbricazione per il medicinale sperimentale, il fascicolo del medicinale sperimentale, il fascicolo del medicinale ausiliario e il contenuto dell'etichettatura per i medicinali sperimentali (art. 32, primo comma, *Arrêté royal portant exécution de la loi du 7 mai 2017 relative aux essais cliniques de médicaments à usage humain* del 9 ottobre 2017). Viceversa, il Comitato Etico è il “primo responsabile” della valutazione della Parte II (art. 32, secondo comma, *ivi*).

#### 4.3. Francia.

La disciplina francese delle sperimentazioni cliniche è contenuta nel *Code de la santé publique* (CSP). Tale normativa prevede che ogni comitato etico sia composto da due collegi, uno a competenza medico-scientifica, l'altro socio-etico-giudica, con la partecipazione di rappresentanti di associazioni (R1123-4, CSP). I membri del comitato etico prestano la loro opera a titolo gratuito, salvo un'indennità per la perdita di reddito dovuta alla partecipazione ai lavori del comitato (R1123-18, CSP).

Ai sensi dell'articolo L.1124-1, prima sezione, CSP è l'*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM) a essere responsabile della valutazione della Parte I, mentre un comitato etico valuta la Parte II. Il promotore presenta domanda a un comitato etico sorteggiato tra quelli aventi le competenze necessarie (L.1123-6, I, CSP).

#### 4.4. Germania.

In Germania, solo i comitati etici di diritto pubblico registrati ai sensi del § 41a, *Arzneimittelgesetz* (AMG) possono valutare una domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica ai sensi del Regolamento. I comitati che intendano registrarsi devono fornire adeguata dimostrazione di possedere una competenza scientifica aggiornata e una composizione interdisciplinare, con almeno un giurista, una persona con esperienza in etica medica, una persona con esperienza in disegno sperimentale e statistica, tre medici con esperienza clinica, tra cui uno specialista in farmacologia clinica o farmacologia e tossicologia, e un laico. I comitati etici devono, inoltre, adottare dei regolamenti interni vincolanti sul proprio funzionamento, anche a livello gestionale e deliberativo (§ 41a, par. 3, n. 4, AMG). Devono, infine, avere risorse materiali che consentano di svolgere le procedure con breve preavviso e di redigere tempestivamente dichiarazioni e rapporti di valutazione (§ 41a, par. 3, n. 6, AMG).

Il comitato etico competente riscuote una tariffa per la valutazione di una domanda, che è inclusa nella tariffa totale applicata dall'autorità federale competente, ai sensi degli articoli 86 e 87 del Regolamento (§ 40, par. 6, AMG).

Il comitato valuta sia la Parte I che la Parte II del rapporto di valutazione (§ 40, parr. 4 e 5, AMG). Le autorità federali superiori competenti prendono in considerazione il parere del comitato sulla Parte I “in modo decisivo”, con la facoltà di discostarsene dandone giustificazione scritta al comitato stesso (§ 41, par. 3, AMG).

#### 4.5. Paesi Bassi.

La normativa neerlandese contempla 14 comitati etici locali (*Medisch-Ethische Toetsingscommissie*, METC) e una commissione centralizzata (*Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek*, CCMO)<sup>22</sup>. Quest'ultima ha una composizione multidisciplinare, che comprende competenze medico-scientifiche e metodologiche della ricerca ed etico-giuridiche, nonché una persona che valuta specificamente la ricerca scientifica dal punto di vista del partecipante (« *een persoon die het wetenschappelijk onderzoek specifiek beoordeelt vanuit de invalshoek van de proefpersoon* »). Il CCMO è competente, *inter alia*, rispetto al riconoscimento dei METC (art. 14, *Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen*, WMO). Ai fini di tale riconoscimento, i METC devono soddisfare una serie di requisiti (art. 16, WMO). In particolare, devono essere rappresentate delle *expertise* che riflettono quelle del CCMO. Gli esperti devono, poi, soddisfare dei requisiti di esperienza e formazione individuati dal CCMO. Devono essere regolate le modalità di consultazione di esperti esterni, nonché le procedure di lavoro del comitato stesso.

La disciplina relativa al ruolo dei METC e del CCMO nella valutazione delle sperimentazioni cliniche ha subito un importante intervento riformatore nel 2017<sup>23</sup>. Infatti, in passato, era previsto un sistema di doppia revisione, sia da parte di un comitato etico (METC o CCMO) sia da parte dell'autorità pubblica competente. Il nuovo sistema esclude, invece, l'autorità competente dalla revisione delle sperimentazioni cliniche, affidandone la responsabilità prevalentemente ai METC. Questi ultimi sono coordinati e supportati dal CCMO, che è competente a valutare delle categorie determinate di sperimentazioni cliniche (ad esempio, talune tipologie di ricerca genetica e attività di ricerca che coinvolgono soggetti vulnerabili).

22) Accredited MRECs. Disponibile su: <https://english.ccmo.nl/mreecs/accredited-mreecs>. Visionato il 10 marzo 2023.

23) Senate approves legislative proposal to amend WMO and Medicines Act. Disponibile su: <https://www.ccmo.nl/actueel/nieuws/2017/03/03/eerste-kamer-stemt-in-met-wetsvoorstel-wijziging-wmo-en-geneesmiddelenwet>. Visionato il 10 marzo 2023.

#### 4.6. Spagna.

Il *Real Decreto* spagnolo 1090/2015 stabilisce che le sperimentazioni cliniche sono subordinate a un'autorizzazione preventiva da parte della *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), a seguito di una valutazione etico-scientifica delle Parti I e II (art. 17, primo comma, *Real Decreto* 1090/2015). La valutazione della Parte II viene effettuata da un comitato etico accreditato (art. 17, secondo comma, lettera a, *Real Decreto* 1090/2015). Quella della Parte I viene, invece, effettuata congiuntamente dall'AEMPS e dal comitato etico (art. 23, primo comma, *Real Decreto* 1090/2015). Con riguardo alla Parte I, il riparto di competenze tra AEMPS e comitati etici è delineato in un *memorando de colaboración* (art. 20, terzo comma, *Real Decreto* 1090/2015)<sup>24</sup>. Quest'ultimo attribuisce al comitato etico la valutazione dei dati clinici e all'AEMPS quella dei dati relativi alla qualità, dei dati non clinici, farmacologici e tossicologici, il comitato di monitoraggio della sicurezza e la definizione di fine della sperimentazione.

#### 4.7. Osservazioni comparate.

La ricognizione sopra condotta mostra come gli Stati membri considerati abbiano reagito alle sfide del Regolamento seguendo delle tendenze comuni, ma con molteplici punti di divergenza. A livello di composizione, sussiste una sovrapposizione di massima tra le *expertise* multidisciplinari chiamate a collaborare in seno ai comitati etici. Tuttavia, talune formulazioni normative sembrano suggerire una diversa considerazione della competenza etica rispetto a quelle scientifiche, metodologiche della ricerca e giuridiche. Ad esempio, in Belgio, tale *expertise* può essere rappresentata da un soggetto "iniziato" all'etica medica e, dunque, in quanto tale, non ancora esperto; con i problemi che questo può comportare rispetto alla valutazione etica delle forme di ricerca biomedica sempre più innovative e complesse. Utile in tal senso può essere, invece, la possibilità, prevista espressamente a livello legislativo in Austria e Paesi Bassi, di coinvolgere degli esperti esterni, se necessario ai fini valutativi.

Con riferimento alle modalità di funzionamento, il coordinamento con le (celeri) tempistiche del Regolamento non è, generalmente, affrontato nel dettaglio, con l'eccezione delle legislazioni austriaca e tedesca, che menzionano l'importanza di dotare i comitati di risorse adeguate a tale scopo. Un simile riferimento può essere, altresì, letto come un riconoscimento del fatto che il tradizionale modello onorario non sia più compatibile con il nuovo contesto regolamentare. Tuttavia, manca tra gli Stati considerati un superamento esplicito del carattere "onorario" del servizio svolto dai membri del

24) *Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos*, 21 giugno 2016. Disponibile su: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/memorando-colaboracion-AEMPS-comites-investigacion-medicamentos.pdf>. Visionato il 10 marzo 2023.

comitato etico; un carattere che, peraltro, trova una espressa (ri)affermazione di principio nella legislazione francese.

A livello più generale, si può, poi, riscontrare una tendenza alla centralizzazione delle valutazioni. È, tuttavia, importante notare che questa si concretizza non tanto nella riduzione del numero dei comitati etici, quanto, piuttosto, nel coinvolgimento, nella procedura valutativa, di un'autorità pubblica competente. Tra i sistemi che seguono una tendenziale centralizzazione, la Francia ha adottato un modello decisamente ristretto di revisione etica, estromettendo i comitati etici dalla valutazione della Parte I, mentre altri Stati membri hanno optato per una restrizione più limitata. I Paesi Bassi si distinguono, invece, per un modello ampio e largamente decentrato di revisione etica, con una limitata centralizzazione in capo al CCMO.

In Austria, Belgio e Paesi Bassi sono, poi, presenti degli organi, variamente denominati, di coordinamento e controllo delle attività dei comitati etici. La presenza di simili organi di raccordo può risultare particolarmente utile a facilitare lo sviluppo di procedure valutative armonizzate, anche in un'ottica di una maggiore efficienza nelle attività dei comitati etici.

## 5. Il d.m. 26 gennaio 2023: le principali novità.

È in questo complesso contesto che viene pubblicato il d.m. 26 gennaio 2023 qui in esame, adottato in attuazione dell'art. 2, comma 7, della l.n. 3/2018<sup>25</sup>). Punto centrale del provvedimento *de quo* è, appunto, il recepimento dell'intesa raggiunta tra Stato, Regioni e province autonome sui quaranta comitati etici territoriali, individuati nell'elenco di cui all'Allegato 1 al decreto (art. 1, primo comma), e variamente distribuiti tra le varie Regioni e Province autonome: sei per la Lombardia; cinque per il Lazio; quattro per la Toscana; tre ciascuno per Campania, Emilia-Romagna e Veneto; due per il Piemonte; e uno ciascuno per Abruzzo, Basilicata, Calabria, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Marche, Molise, Provincia Autonoma di Trento, Provincia Autonoma di Bolzano, Sardegna, Sicilia, Umbria e Valle d'Aosta.

I comitati etici così individuati sono competenti, in via esclusiva, per la valutazione delle sperimentazioni cliniche sui dispositivi medici e sui farmaci per uso umano di fase pre- e post-autorizzazione per quanto attiene la Parte II della relazione di valutazione ai sensi del Regolamento. Con riguardo, invece, alla Parte I, essi effettuano la relativa valutazione, come « consentito dall'art. 4 del medesimo regolamento [...] congiuntamente con l'Autorità competente ». I comitati etici individuati hanno, inoltre, competenza

25) Il quale, con riguardo al tema dei comitati etici, aveva disposto che « [c]on decreto del Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, [fossero] individuati i comitati etici territoriali fino a un numero massimo di quaranta ».

esclusiva per la « valutazione di indagini cliniche sui dispositivi medici e di studi osservazionali farmacologici ».

Tuttavia, le Regioni e le Province autonome hanno facoltà di mantenere i comitati presenti sul loro territorio, ma solo « per funzioni diverse da quelle attribuite in via esclusiva ai comitati etici territoriali e ai comitati etici a valenza nazionale » (art. 1, comma 4).

Non sono, invece, riscontrabili novità di rilievo in merito alla composizione e al funzionamento dei comitati etici. L'art. 2 del decreto in esame, senza aggiungere molto alle corrispondenti disposizioni del Regolamento, si limita a demandare la definizione di questi aspetti a Regioni e Province autonome, nell'ambito di principi molto generali: essenzialmente, i componenti dei comitati devono essere dotati di « alta e riconosciuta professionalità e competenza nel settore delle sperimentazioni cliniche e nelle altre materie di competenza del comitato etico » e non devono versare in situazioni di conflitto di interesse.

Il decreto si conclude, all'art. 3, con alcune cruciali disposizioni transitorie e finali. Il primo comma di tale articolo fissa un termine di 120 giorni dalla pubblicazione del decreto in esame in Gazzetta Ufficiale (avvenuta il 7 febbraio 2023), entro il quale Regioni e Province autonome devono provvedere alla nomina dei componenti dei comitati etici individuati. Il secondo comma dell'art. 3 prevede, poi, che fino a tale nomina continuano a operare i « vecchi » comitati etici locali; con la precisazione che, scaduti i 120 giorni di cui al primo comma, questi decadono automaticamente (salvo che la Regione o Provincia autonoma interessata non eserciti la facoltà di cui all'art. 1, comma 5). Chiude, infine, l'articolo la (rituale) clausola di invarianza finanziaria, con cui si impone a Regioni e Province autonome di svolgere le attività delineate nel decreto « nell'ambito delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica » (art. 3, terzo comma).

## **6. Il d.m. 26 gennaio 2023: contesto e alcune osservazioni critiche.**

Il decreto in esame giunge al culmine di un lungo processo di riforma dei comitati etici, caratterizzata da una preoccupazione di vecchia data (invero, preesistente al Regolamento) circa l'eccessivo numero di comitati etici operanti sul territorio nazionale; una preoccupazione che non sembra riscontrarsi negli ordinamenti sopra considerati, dove non sono stati adottati provvedimenti direttamente riduttivi del numero dei comitati etici.

Tale processo di riforma si è avviato con l.n. 189/2012, che aveva già imposto alle Regioni uno sfooltimento dei comitati etici; è proseguito con il d.m. del 27 aprile 2015 del Ministero della Salute, che aveva centralizzato le competenze in materia di sperimentazioni cliniche di fase 1 in capo all'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) e all'Istituto



Superiore di Sanità (ISS); e ha subito un'accelerazione con la legislazione di emergenza adottata nell'ambito della pandemia da Covid-19<sup>26</sup>). A queste tappe si è accompagnata l'istituzione (*rectius*: la ricostituzione)<sup>27</sup>, presso l'AIFA, del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, « con funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali » (decreto del Ministro della Salute del 27 maggio 2021); nonché la creazione di comitati etici a valenza nazionale specializzati per materia, cioè, il Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico, il Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate, entrambi presso l'AIFA, e Comitato etico nazionale per le sperimentazioni cliniche degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale, presso l'ISS (art. 1, primo comma, lettere *a* e *b*, decreto del Ministro della Salute del 1° febbraio 2022).

L'evoluzione normativa così sommariamente ripercorsa si pone in tendenziale sintonia con alcune raccomandazioni del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB), formulate con un'apposita mozione poco dopo l'entrata in vigore del Regolamento<sup>28</sup>. In particolare, il CNB raccomandava, « al fine di garantire il rispetto delle scadenze stabilite dal Regolamento », di limitare « il numero dei comitati etici territoriali e/o settoriali per la sperimentazione clinica. In tal modo il comitato etico di riferimento e di coordinamento per la sperimentazione potrebbe più facilmente assumere il ruolo di osservatorio efficace, autorevole, capace di comunicare con gli altri comitati etici ». Sulla medesima falsariga si è pronunciata anche parte della dottrina<sup>29</sup>, che, rigettando l'ipotesi estrema di sostituire i comitati etici locali con un comitato unico nazionale, riteneva preferibile una « loro contrazione numerica in funzione del volume di attività sperimentale svolta dagli IRCCS e dai centri di ricerca universitari e ospedalieri esistenti sul territorio di riferimento e a mezzo dell'applicazione di rigorosi standard di qualità professionale ed etico-deontologica dei loro componenti »; proponendo, altresì, l'« istituzione di un Organismo di coordinamento e di indirizzo degli stessi ».

26) D.l. 18/2020 (*Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19*); d.l. 23/2020 (*Misure urgenti in materia di accesso al credito e di adempimenti fiscali per le imprese, di poteri speciali nei settori strategici, nonché interventi in materia di salute e lavoro, di proroga di termini amministrativi e processuali*).

27) D.m. 19 aprile 2018 (*Costituzione del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 2, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*).

28) CNB, *Mozione sull'attuazione del regolamento (U.E.) n.536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la Direttiva 2001/20/ce, 25 settembre 2015*. Disponibile su: [https://bioetica.governo.it/media/1411/m16\\_2015\\_attua\\_reg\\_sper\\_clinica\\_it.pdf](https://bioetica.governo.it/media/1411/m16_2015_attua_reg_sper_clinica_it.pdf). Visionato il 22 febbraio 2022.

29) C. BUCCELLI, *Il ruolo dei comitati etici territoriali nella sperimentazione*, in questa *Rivista*, 2017, fasc. 2, p. 431. Nella stessa ottica contraria a una marginalizzazione dei comitati etici si collocano C. CASELLA, C. BUCCELLI, M. NIOLA, P. DI LORENZO, *Natura giuridica, responsabilità e futuro dei comitati etici territoriali per la sperimentazione clinica nel quadro del Regolamento U.E. 536/2014*, in questa *Rivista* 2020, fasc. 1, p. 39.

Se la riduzione del numero dei comitati etici può, in effetti, rappresentare un fattore di semplificazione amministrativa, anche nell'ottica di garantire la competitività dell'Italia come polo attrattivo per le sperimentazioni cliniche<sup>30)</sup>, ciò, tuttavia, non dovrebbe pregiudicare il fondamentale ruolo protettivo nei confronti dei partecipanti alla ricerca che i comitati etici sono chiamati a svolgere. In tal senso, le disposizioni del decreto non sembrano, purtroppo, fornire delle indicazioni particolarmente chiare o utili.

In primo luogo, il provvedimento *de quo* non chiarisce del tutto il modello di revisione etico-scientifica prescelto. Il decreto, in effetti, sembra delineare un modello di revisione tendenzialmente ampio, prevedendo la revisione del comitato etico su entrambe le parti della relazione di valutazione<sup>31)</sup>, ma specificando, nello stesso tempo, che la valutazione della Parte I avviene « congiuntamente » con l'autorità competente. Solo la definizione concreta dei termini di questa valutazione congiunta può chiarire se l'ordinamento italiano si orienterà pienamente verso una revisione etica ampia o se procederà a una sua parziale restrizione. Non è probabilmente superfluo aggiungere, a tale riguardo, che un modello ampio non solo, come si è già avuto modo di ricordare, è richiesto dagli strumenti internazionali rilevanti in materia, ma è anche quanto mai opportuno in un contesto in cui la ricerca biomedica pone criticità etiche di crescente novità e complessità, che un comitato etico non può adeguatamente valutare se non considerando tutti gli aspetti del protocollo di ricerca. Inoltre, nel senso della necessità di mantenere un modello ampio di revisione etica si è espressamente pronunciato « con forza » il CNB nella mozione summenzionata<sup>32)</sup>.

Per quanto, invece, attiene alla riduzione numerica dei comitati etici, questa misura, a parità di proposte di ricerca presentate, può condurre a un incremento anche considerevole del carico di lavoro che grava sugli stessi. Ciò è particolarmente problematico alla luce delle ampie competenze che il decreto affida ai comitati etici, chiamati a valutare protocolli sempre più complessi per una pletora di tipologie di ricerca (sperimentazioni cliniche per farmaci, indagini cliniche per dispositivi medici, studi osservazionali, e così via); peraltro, entro termini molto stretti, in cui può rilevarsi necessario coordinarsi, per

30) D. Di TONNO, C. PERLIN, A.C. LOIACONO *et al.*, *Trends of Phase I Clinical Trials in the Latest Ten Years across Five European Countries*, in *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19(21), 14023, <https://doi.org/10.3390/ijerph192114023>.

31) La letteratura internazionale (V. LUKASEVICIENE, J. HASFORD, D. LANZERATH *et al.*, *Implementation of the EU clinical trial regulation*, *op. cit.*) aveva, invece, collocato con sicurezza l'Italia tra i fautori di un modello di revisione etica ristretta; sul presupposto che l'attribuzione al Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici della facoltà di fornire consulenza, su richiesta dei comitati etici, avrebbe significato, "molto probabilmente", una restrizione della revisione etica per le sperimentazioni cliniche. In realtà, una simile funzione consultiva nulla dice, di per sé, sulla competenza dei comitati etici a valutare gli aspetti relativi alla Parte I. Sul modello di revisione etica effettivamente adottato dall'Italia e sulla perdurante incertezza al riguardo v. di seguito.

32) « Scientificità ed eticità sono strettamente connesse e non possono essere separate, pena il ripristino di una dicotomia che è stata superata da decenni sia sul piano teorico che su quello operativo dai comitati etici presenti negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie di tutto il mondo, inclusa ovviamente l'Italia » (CNB, *Mozione, op. cit.*, p. 3).

la Parte I della relazione di valutazione, con le autorità competenti. Si tratta di un aspetto non secondario, in quanto il mancato rispetto delle nuove scadenze del Regolamento può attivare dei meccanismi di silenzio assenso dalle conseguenze discutibili dal punto di vista etico. L'emergenza da Covid-19 ha, infatti, mostrato come centralizzazione e accelerazione della revisione etico-scientifica dei protocolli, possano accompagnarsi a studi affetti da problemi metodologici anche gravi<sup>33</sup>).

Non è scontato che Regioni e Province autonome, chiamate ora dal decreto a costituire i nuovi comitati etici territoriali, siano in grado di rispondere adeguatamente a queste criticità. Infatti, ammesso (e non concesso) che i 120 giorni fissati dal provvedimento *de quo* offrano un periodo di tempo sufficiente a tale scopo, la clausola di invarianza finanziaria che chiude il provvedimento pone un significativo ostacolo materiale rispetto a iniziative di riorganizzazione dei comitati etici davvero efficaci.

## 7. Verso un nuovo modello di comitato etico? Alcune proposte.

In effetti, a fronte delle criticità sopra evidenziate, il modello tradizionale di comitato etico, basato su incontri mensili in presenza di membri “onorari”, può continuare a svolgere un ruolo utile per talune tipologie di ricerca biomedica. Tuttavia, per le sperimentazioni cliniche, esso non rappresenta più un'opzione realisticamente praticabile, viste le tempistiche impresse dal Regolamento e la riduzione del numero dei comitati funzionanti disposta dal decreto in esame. In questo contesto a dir poco impegnativo, solo una rivisitazione complessiva del sistema di composizione e funzionamento dei comitati etici, anche alla luce delle esperienze di riforma che hanno interessato altri Stati membri dell'UE, può, probabilmente, garantire che i comitati etici possano effettivamente proteggere i diritti dei partecipanti alla ricerca.

In quest'ottica, anche sulla scorta di suggestioni emergenti dalla revisione comparata effettuata *supra*, potrebbe essere utile ampliare il numero dei membri dei comitati, articolandoli in diverse sezioni dotate di distinte competenze materiali, ad esempio, per le sperimentazioni cliniche, gli studi sui dispositivi medici e quelli osservazionali. Analogamente a quanto previsto in Austria e Paesi Bassi, per i casi più complessi, dovrebbe, poi, essere espressamente contemplata la possibilità, per il comitato etico, di consultare degli esperti esterni, dotati, ad esempio, di una specifica *expertise* etica relativa alle

33) P.P. GLASZIOU, S. SANDERS, T. HOFFMANN, *Waste in covid-19 research*, in *BMJ*, 2020, 369(8247), m1847; P.E. ALEXANDER, V.B. DEBONO, M.J. MAMMEN *et al.*, *COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: case in point for chloroquine/hydroxychloroquine*, in *J Clin Epidemiol.*, 2020, 123, pp. 120-126; D. HSIEHCHEN, M. ESPINOZA, A. HSIEH, *Deficiencies in the designs and interventions of COVID-19 clinical trials*, in *Med (N Y)*, 2020, 1(1), pp. 103-104. Per l'Italia, cfr. AIFA, *La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia 19th Rapporto Nazionale. Anno 2020* (Disponibile su: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC\\_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0edd1853ee5](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC_2020.pdf/ed29d6ae-8efa-7c84-088c-0edd1853ee5). Visionato il 10 marzo 2023), che riporta come il 65% dei protocolli di sperimentazione clinica approvati e la stragrande maggioranza di quelli non approvati siano stati presentati da istituzioni prive di infrastrutture adeguate alla conduzione di una sperimentazione clinica.

tecnologie emergenti, come biorobotica e intelligenza artificiale; estendendo a tali esperti esterni i requisiti di indipendenza e assenza di conflitti di interesse previsti per i membri “interni” ai comitati etici.

Anche la previsione di riunioni più frequenti ed eventualmente *online* potrebbe contribuire a garantire una revisione tempestiva dei protocolli di ricerca. Tuttavia, il maggior impegno lavorativo che ne deriverebbe per i membri del comitato etico sarebbe difficilmente accettabile con forme di volontariato o contro la prestazione di gettoni di presenza, compensi simbolici o mere indennità per “lucro cessante”. Come riconosciuto espressamente dalle normative austriaca e tedesca, il rispetto delle ravvicinate scadenze del Regolamento richiede, infatti, risorse adeguate.

L'introduzione di procedure operative standard potrebbe, poi, contribuire a una maggiore organizzazione e produttività del lavoro dei comitati, senza pregiudicare la serietà della valutazione etico-scientifica dei protocolli. Un'iniziativa di questo tipo, sulla falsariga di quanto previsto anche in Austria, Belgio e Paesi Bassi, sembra in sintonia con le funzioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, ai sensi dell'art. 3, secondo comma, lettera *b*, decreto del Ministro della Salute del 27 maggio 2021.

Se quest'ultima misura può essere implementata a costi relativamente contenuti, le restanti (cioè, l'aumento del numero dei membri del comitato etico e una loro maggiore remunerazione) richiederebbero un impiego di risorse umane e materiali presumibilmente superiore a quello al momento previsto per i comitati etici locali. In assenza di una dotazione aggiuntiva di risorse pubbliche, esclusa dalla clausola di invarianza finanziaria *ex* articolo 3 del decreto in commento difficilmente, le maggiori spese necessarie per far fronte al combinato disposto di scadenze regolamentari ravvicinate e riduzione del numero complessivo di comitati potrebbero essere coperte da una maggiorazione delle tariffe per la valutazione dei protocolli di studio. Al riguardo, l'articolo 86 del Regolamento, relativo alle tariffe, non sembra porre particolari ostacoli. Infatti, esso stabilisce semplicemente che eventuali tariffe per le attività richieste dal Regolamento devono rispettare i principi di trasparenza e recupero dei costi (*cost recovery*). Ciò significa che tali tariffe devono coprire i costi documentati, più o meno elevati, per le attività di valutazione delle domande di autorizzazione. Il medesimo articolo fa, poi, salva la facoltà di applicare delle tariffe ridotte per sperimentazioni non commerciali. In assenza di un intervento normativo specifico, sulla traccia di quanto previsto dalle legislazioni austriaca e tedesca, la formulazione, da parte del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, di raccomandazioni circa l'implementazione del principio del *cost recovery* nell'ambito delle procedure valutative potrebbe contribuire a una maggiore chiarezza e uniformità a livello di prassi.

In ogni caso, la costituzione dei nuovi comitati etici territoriali dovrebbe passare

un'attenta pianificazione e collaborazione tra le parti interessate, allo scopo garantire che il processo di revisione etico-scientifica sia efficiente e protettivo dei diritti dei partecipanti, nel quadro dell'efficientamento complessivo richiesto dal Regolamento (UE) 536/2014 e delle sfide lanciate dalle forme più innovative di ricerca biomedica.