

IL COMITATO ETICO NAZIONALE PER LE SPERIMENTAZIONI DEGLI ENTI PUBBLICI DI RICERCA (EPR) E ALTRI ENTI PUBBLICI A CARATTERE NAZIONALE (CEN)



Sabina Gainotti¹, Giovanna Florida¹, Luciana Riva¹, Chiara Mannelli¹, Cristina Morciano²,
Susanna Tamiozzo¹, Carlo D'Aprile¹, Massimiliano Caldora¹ e Carlo Petri¹

¹Unità di Bioetica, Presidenza, ISS

²Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, ISS

RIASSUNTO - Il 23 marzo 2022 si è insediato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale (CEN). Il CEN ha competenza nella valutazione di registri di patologia, sorveglianze sanitarie, studi clinici, osservazionali, diagnostici, di sanità pubblica, con dispositivi medici, con l'utilizzo di materiale biologico umano, con implicazioni di etica ambientale e altri studi condotti prevalentemente presso l'ISS. Estende la propria attività di valutazione a tutti gli EPR ed enti pubblici a carattere nazionale con un focus specifico sulle sperimentazioni cliniche, una tipologia di studio valutata precedentemente di rado. Il presente contributo esprime alcune considerazioni sulle principali criticità riscontrabili nella valutazione di sperimentazioni senza scopo di lucro e a basso livello d'intervento e degli studi osservazionali con farmaci e senza farmaci.

Parole chiave: comitati etici; ricerca con persone; revisione etica

SUMMARY (*The National Ethics Committee for clinical trials of Public Research Bodies and other National Public Institutions*) - The National Ethics Committee (CEN) for clinical trials of public research bodies (EPR) and other national public institutions settled at the Istituto Superiore di Sanità - ISS (the Italian National Institute of Health, Italy) on March 23, 2022. The CEN intervenes in the evaluation of disease registers, health surveillance, clinical, observational, diagnostic and public health studies, studies with medical devices and with the use of human biological material, studies with implications of environmental ethics and other studies carried out mainly at the ISS. The CEN extends its evaluation activity to all EPRs and public bodies of a national scope with a specific focus on clinical trials, a type of study that was seldom evaluated in the past. This contribution expresses some considerations on the main critical issues encountered in the evaluation of non-profit and low-intervention clinical trials and observational studies with and without drugs.

Key words: ethics committees; human research; ethical review

sabina.gainotti@iss.it

Il 23 marzo 2022 si è insediato presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale (CEN), istituito dal Ministro della Salute con Decreto 1° febbraio 2022, ai sensi della Legge 11 gennaio 2018, n. 3 (1, 2).

Tale insediamento rientra nel più ampio riassetto dei comitati etici previsto dalla citata Legge alla luce dell'entrata in vigore del Regolamento (UE) 536/2014 (3) che ha rivoluzionato l'iter di valutazione degli studi clinici a livello europeo.

I comitati etici (CE) a valenza nazionale istituiti dal Decreto sono tre e includono, oltre al CEN insediato presso l'ISS, il CE nazionale per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico e il CE nazionale per le sperimentazioni cliniche relative a terapie avanzate, collocati entrambi presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

I CE a valenza nazionale svolgono le medesime funzioni dei CE territoriali relativamente alle sperimentazioni cliniche dei medicinali e hanno accesso al portale Clinical Trial Information System, punto di accesso unico per la presentazione, l'autorizzazione ►

e la supervisione delle domande di sperimentazione clinica nell'Unione Europea (UE) (<https://euclinical-trials.eu/home>). La relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica, ai sensi del Regolamento (UE) 536/2014, artt. 6 e 7, comprende una Parte I e una Parte II. La Parte I include, tra le altre cose: stato delle conoscenze, quesito clinico, ipotesi da testare, rilevanza clinica, obiettivi, *endpoint*, misure di sicurezza, valutazione di rischi e benefici ecc. La Parte II include consenso informato, lettera al medico curante, modalità di arruolamento, assicurazione, idoneità dello sperimentatore e del centro di sperimentazione, eventuali rimborsi ecc. (3). Ai sensi dell'art. 4 del Regolamento (UE) 536/2014, gli Stati Membri possono dare agli organi di revisione della Parte II facoltà di esprimersi anche sulla Parte I (3). La bozza di Decreto istitutivo dei 40 CE territoriali ai sensi della Legge 11 gennaio 2018, n. 3 prevede che i CE si esprimano "congiuntamente con l'Autorità Competente" anche per gli aspetti compresi nella Parte I.

Oltre ad avere competenza per le sperimentazioni cliniche effettuate dall'ISS, da DPR e da altri enti pubblici a carattere nazionale, il CEN mantiene "ogni altra competenza sin qui svolta dai comitati etici già esistenti" (1), tra cui la valutazione dei protocolli di altri studi (registri di patologia, sorveglianze sanitarie, studi clinici, osservazionali, diagnostici, di sanità pubblica, con dispositivi medici, con l'utilizzo di materiale biologico umano, con implicazioni di etica ambientale) effettuati dall'ISS e da altri DPR ed enti pubblici a carattere nazionale o da privati, e la consulenza ed espressione di pareri sugli aspetti etici delle attività



e degli interventi dell'ISS, in relazione alle proprie funzioni e compiti definiti dallo Statuto dell'ISS, dal Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS e dalle normative vigenti.

I 15 componenti del CEN sono stati nominati con Decreto del Ministro della Salute e scelti tra persone in possesso di una documentata conoscenza ed esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e dei dispositivi medici e nelle altre materie di competenza del comitato stesso. I componenti rimangono in carica per tre anni e possono essere rinominati (4). Il CEN si avvale di una segreteria scientifica e di una segreteria tecnica e amministrativa (<https://www.iss.it/web/guest/comitato-etico>). Per la gestione delle proprie attività e per ottimizzare il flusso di comunicazioni e documenti allegati, il CEN si è dotato di una piattaforma informatica in collaborazione con il Consorzio Interuniversitario CINECA.

L'attuale CEN, in carica dal 2 marzo 2022, è presieduto da Carlo Petrini, Direttore dell'Unità di Bioetica dell'ISS e Presidente del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, istituito ai sensi dell'art. 2 della Legge 11 gennaio 2018, n. 3 (2).

Tipologie di studi sottomessi al CEN: aspetti critici e alcune considerazioni

Avendo competenza per le sperimentazioni cliniche di enti pubblici di ricerca, le sperimentazioni valutabili dal CEN sono prevalentemente senza scopo di lucro e a conduzione pubblica, con una probabile prevalenza di sperimentazioni a basso livello di intervento. Così come già il CE dell'ISS nel suo precedente



mandato, anche il CEN valuta in particolare studi osservazionali con e senza farmaci e altri tipi di progetti che coinvolgono persone.

Sperimentazioni senza scopo di lucro

Le sperimentazioni senza scopo di lucro sono una parte importante della ricerca medica poiché spesso riguardano aree meno attrattive da un punto di vista commerciale, ma molto importanti per la pratica clinica come, ad esempio, l'uso di combinazioni di farmaci e regimi di trattamenti multimodali, schemi terapeutici da ottimizzare, categorie di pazienti complessi, anziani, pazienti con poli-patologie, spesso esclusi dagli studi randomizzati e controllati condotti dall'industria (5).

Secondo il rapporto AIFA sulla sperimentazione clinica in Italia del 2020, nel periodo che va dal 2015 al 2019 la sperimentazione senza scopo di lucro ammontava a circa un quarto di tutte le sperimentazioni cliniche e i principali promotori nel periodo in esame sono fondazioni, IRCCS, gruppi di ricerca e Università (6).

È possibile che l'attività di sperimentazione senza scopo di lucro aumenti nei prossimi anni anche per effetto delle misure previste dal Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021 (7). Alcune misure di promozione e sostegno alla realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro (già incluse nella Legge n. 3/2018 e successivamente nel DLvo 14 maggio 2019, n. 52) prevedono la possibilità di una cessione dei dati relativi alla sperimentazione all'azienda farmaceutica e la loro utilizzazione a fini di registrazione (2, 8), possibilità esplicitamente negata dalla normativa precedente (9).

Tra le maggiori criticità potenzialmente riscontrabili nell'attività di valutazione delle sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro vi è la difficoltà di stabilire, soprattutto negli studi in cui lo sperimentatore decida di utilizzare fondi, attrezzature, medicinali, materiali e/o servizi messi a disposizione da imprese farmaceutiche, che l'utilizzo delle stesse risorse non modifichi la natura dello studio e non influenzi in alcun modo l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori (7) (art. 2 comma 6).

Studi a basso livello d'intervento e studi osservazionali con farmaci

La categoria degli studi a basso livello d'intervento, introdotta dall'art. 11 del Regolamento (UE) 536/2014, include gli studi in cui i farmaci sperimentali, a esclusione dei placebo, siano già autorizzati e il loro utilizzo avvenga in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), oppure, se utilizzati per scopi differenti, vi siano evidenze scientifiche sufficienti, supportate da pubblicazioni, sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali per gli utilizzi proposti. Inoltre, per questo tipo di studi, le procedure diagnostiche di monitoraggio aggiuntive devono porre solo rischi oppure oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica.

Per questi studi sono previste alcune semplificazioni procedurali (ad esempio, monitoraggio, requisiti per i sistemi di risarcimento) finalizzate a incentivare le sperimentazioni cliniche negli ambiti in cui è frequente il ricorso all'impiego *off label** di farmaci autorizzati sia per la pediatria che per l'oncologia.

Le analogie tra questi studi e gli studi osservazionali con farmaci, ad esempio la conformità alle condizioni dell'AIC e, dunque, alla normale pratica clinica, richiedono ai CE di considerare con attenzione l'attribuzione degli studi a una categoria piuttosto che a un'altra, soprattutto nel caso in cui uno studio osservazionale con farmaci includa procedure aggiuntive che potrebbero farlo rientrare nella categoria degli studi sperimentali a basso livello d'intervento.

Studi osservazionali non farmacologici

Altre criticità nell'attività del CEN sono ravvisabili nella valutazione degli studi osservazionali non farmacologici.

Come evidenziato da una recente nota del Centro di Coordinamento Nazionale dei comitati etici (CCNCE) sulla ricerca osservazionale non farma- ►

(*) In alcuni casi, in Italia è consentito l'accesso gratuito a una terapia farmacologica prima che l'AIFA ne autorizzi la commercializzazione o, nel caso di farmaci già autorizzati, per indicazioni diverse da quelle per le quali il medicinale è stato autorizzato in Italia (uso *off label*) (<https://www.aifa.gov.it/accesso-precocce-uso-off-label>).

cologica, le problematiche a cui i CE devono prestare attenzione nella valutazione di questi studi riguardano in particolare:

- il trattamento dei dati provenienti/prodotti da pazienti;
- le procedure aggiuntive che possono essere previste dal protocollo (10).

Per quanto riguarda il primo punto, una criticità riguarda la distinzione tra dati anonimi e pseudonimizzati raccolti e analizzati negli studi, di cui solo i secondi richiedono il consenso esplicito degli interessati al trattamento dei dati personali, mentre per i primi può essere sufficiente un'informativa, seppur esaustiva e dettagliata. Per i dati anonimi è importante, inoltre, valutare la possibilità di una reidentificazione degli stessi, soprattutto in popolazioni poco numerose e circoscritte o nel caso di pazienti con malattia rara.

Per la valutazione di questi aspetti, il CEN ha instaurato un rapporto di stretta collaborazione con l'ufficio del Responsabile per la Protezione dei Dati (RPD) dell'ISS, che ha portato allo sviluppo di procedure condivise nella valutazione degli studi e nel controllo della completezza della documentazione degli stessi da un punto di vista dell'etica e della protezione dei dati personali.

Per quanto riguarda il secondo punto, il CCNCE raccomanda che il CE presti particolare attenzione nel valutare:

- l'eventuale presenza di "procedure aggiuntive" in uno studio osservazionale;
- la loro accettabilità in termini di invasività/pericolosità, tenendo conto anche della rilevanza dello studio stesso da un punto di vista scientifico e sanitario;
- l'assenza di condizionamenti per la gestione del paziente e l'accettabilità di un mancato utilizzo delle informazioni eventualmente acquisite;
- l'adeguatezza delle informazioni fornite al soggetto partecipante sulle procedure aggiuntive previste dallo studio.

Studi osservazionali non farmacologici e possibilità di un parere unico

Una zona grigia, che non riguarda esclusivamente l'attività del CEN, deriva dalla mancanza di una normativa specifica a livello nazionale ed europeo per gli studi osservazionali non farmacologici, per i quali non

è definito se, al pari delle sperimentazioni cliniche e degli studi osservazionali con farmaci (7), sia sufficiente l'approvazione da parte di un unico CE coordinatore, o se debba essere richiesta l'approvazione da parte dei CE di riferimento di tutti i centri partecipanti.

La mancanza di regolamentazione degli studi osservazionali non farmacologici è, purtroppo, spesso causa di rallentamenti nell'avvio degli studi stessi, per la richiesta da parte delle direzioni sanitarie di far valutare gli studi dai propri CE di riferimento. In questo contesto, alcuni promotori vedono nella valutazione da parte del CEN, con copertura a livello nazionale, una possibile soluzione al problema.

La copertura di tipo nazionale del CEN, di fatto, lo renderebbe maggiormente rappresentativo delle diverse realtà da includere in una ricerca, pur mancando al CEN la rappresentatività locale e il rapporto diretto con i partecipanti agli studi che dovrebbe rappresentare e proteggere.

Tuttavia, la sottomissione al CEN non costituisce una soluzione al problema dei rallentamenti nel processo di approvazione degli studi osservazionali che andrebbe risolta con una normativa dedicata, che preveda, anche per questo tipo di studi, l'approvazione da parte di un unico centro coordinatore.

Il CCNCE, in questo senso, raccomanda che qualsiasi provvedimento volto a regolamentare le procedure operative e valutative degli studi osservazionali faccia riferimento a tutte le tipologie di ricerche di tipo osservazionale in ambito biomedico e sanitario, attualmente non comprese nel Regolamento UE 536/2014 (10).

Conclusioni

Il CEN ha un ambito di intervento ampio con un'attività di valutazione che si estende a tutti gli EPR ed enti pubblici a carattere nazionale con un focus specifico sulle sperimentazioni cliniche, che hanno costituito precedentemente una tipologia di studio valutata più di rado per questo organismo.

Un altro ambito di intervento del CEN, rimasto finora relativamente marginale, ma che è probabilmente destinato ad aumentare, riguarda la valutazione di studi con dispositivi medici. Contemporaneamente allo sviluppo del Regolamento UE sulla sperimentazione farmacologica, a livello europeo sono avvenuti negli ultimi anni importanti cambiamenti in materia di regolamentazione dei dispositivi medici.



Il Regolamento UE 2017/745, in particolare, ha introdotto novità che si riflettono anche sulle attività dei CE.

Gli aspetti etici delle indagini cliniche con dispositivi appaiono, infatti, particolarmente rimarcati nel Regolamento UE 2017/745; l'art. 62, comma 4, lett. B dispone che "può essere svolta una indagine clinica solo se il comitato etico non abbia formulato un parere negativo in relazione a essa". ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Italia. Ministro della Salute. Decreto 1° febbraio 2022. Individuazione dei comitati etici a valenza nazionale. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 63, 16 marzo 2022.
2. Italia. Legge 11 gennaio 2018 n. 3. Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 25, 31 gennaio 2018.
3. Parlamento Europeo, Consiglio dell'Unione Europea, Regolamento (UE) n. 536/2014 del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano che abroga la Direttiva 2001/20/CE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, 27 maggio 2014, L 158.
4. Italia. Ministero della Salute. Decreto di nomina dei componenti del "Comitato etico nazionale per le sperimentazioni degli enti pubblici di ricerca (EPR) e altri enti pubblici a carattere nazionale" (CEN) istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità, 2 marzo 2022.

5. Gussoni G. (Ed.). *Il valore della ricerca clinica indipendente in Italia. Libro bianco sulla ricerca clinica indipendente: dalle fonti di finanziamento al valore etico e sociale*. Fondazione FADOI; Fondazione Roche. Milano: Edra; 2019.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto AIFA sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia pubblicata nel 2020 e relativa agli anni 2015-2019. Tabella 15, p. 27 e Tabella 17, p. 33 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1284191/19-Rapporto-OsSC_2020.pdf).
7. Italia. Ministero della Salute. Decreto 30 novembre 2021. Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 42, 19 febbraio 2022.
8. Italia. Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52. Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 136, 12 giugno 2019.
9. Italia. Ministero della Salute. Decreto 17 dicembre 2004. Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 43, 22 febbraio 2005.
10. Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici. Ricerca osservazionale: un pilastro nel processo di produzione di conoscenza. Versione n. 1 del 26 luglio 2022 (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/Nota_studi_osservazionali_26.07.2022.pdf).

TAKE HOME MESSAGES

Quali sono i compiti principali del CEN?

Il CEN svolge le medesime funzioni dei CE territoriali relativamente alle sperimentazioni cliniche dei medicinali e ha accesso al Clinical Trial Information System per la sperimentazione clinica nell'UE.

Quali sono le differenze con il precedente CE dell'ISS?

Rispetto al CE dell'ISS attivo durante il precedente mandato, il CEN estende la propria attività di valutazione a tutti gli EPR ed enti pubblici a carattere nazionale.

Quali potranno essere le principali criticità nell'attività del CEN?

Le principali criticità saranno riscontrabili nella valutazione di sperimentazioni senza scopo di lucro e a basso livello d'intervento e degli studi osservazionali con e senza farmaci.