

# I COMITATI ETICI PRIMA E DOPO IL REGOLAMENTO EUROPEO 536/2014: NUOVE OPPORTUNITÀ E SFIDE PER LA RICERCA IN ITALIA



Sabina Gainotti, Giovanna Florida, Luciana Riva e Carlo Petrini  
*Unità di Bioetica, Presidenza, ISS*

**RIASSUNTO** - Il Regolamento Europeo 536/2014 sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso umano apre una nuova era per la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa e per la loro revisione da parte dei Comitati Etici (CE). In Italia, per prepararsi all'attuazione del Regolamento 536/2014, la Legge n. 3 del 2018 stabilisce il limite di 40 CE territoriali su tutto il Paese e di 3 CE con valenza nazionale, di cui uno dedicato alle sperimentazioni pediatriche, e prevede l'istituzione di un Centro Nazionale di Coordinamento dei Comitati Etici presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con funzioni di coordinamento, indirizzo e monitoraggio dell'attività dei CE. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), insieme al Ministero della Salute e all'AIFA, è costantemente impegnato nella predisposizione dei decreti attuativi previsti dalla Legge 3/2018 e dal DLvo 52/2019. Inoltre, a oggi, il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici è presieduto dal Direttore dell'Unità di Bioetica dell'ISS e tra i quindici componenti vi è una Dirigente dell'ISS.

**Parole chiave:** Comitati Etici; sperimentazione umana; revisione etica

**SUMMARY** (*The Ethics Committees before and after The European Regulation 536/2014: new opportunities and challenges for the Italian research*) - With the European Regulation 536/2014 on clinical testing of medicines for human use, a new era of conducting clinical trials in Europe begins, as well as their review by Ethics Committees (EC). In Italy, in order to implement the Regulation, the Law no. 3 of 2018 establishes the limit of 40 territorial ethic committees (TECs) for the entire country and 3 national ECs, one of which dedicated to paediatric trials, and it provides for the establishment of a TECs National Coordination Centre at the Italian Medicines Agency with coordinating, guidance and monitoring functions. The Istituto Superiore di Sanità (ISS) - National Institute of Health, together with the Ministry of Health and the Italian Drug Agency (AIFA), is constantly engaged in the preparation of implementing decrees provided by Law 3/2018 and by Legislative Decree 52/2019. Moreover, to date, the TECs National Coordination Centre is chaired by the Director of the ISS Bioethics Unit and counts an ISS Director amongst its 15 members.

**Key words:** ethics committees; human experimentation; ethical review

sabina.gainotti@iss.it

I Comitati Etici (CE), noti negli Stati Uniti come Institutional Review Boards (IRB), sono organismi indipendenti e multidisciplinari la cui principale funzione è la valutazione degli aspetti etici e scientifici delle sperimentazioni cliniche al fine di tutelare i diritti, la sicurezza e il benessere delle persone coinvolte. Per l'attività di valutazione e decisione circa l'ammissibilità delle sperimentazioni, i CE fanno riferimento a documenti e strumenti giuridici condivisi a livello internazionale e alle normative vigenti in tale ambito a livello nazionale e internazionale.

In tutti i Paesi europei sono presenti CE locali. In alcuni casi sono nati spontaneamente, in altri casi sono stati istituiti a seguito della promulgazione di normative. Molti CE sono nati in seguito alla pubblicazione della seconda versione della Dichiarazione di Helsinki della World Medical Association, adottata a Tokyo nel 1975 (1) e, a seguire, delle Good Clinical Practice della International Conference on Harmonisation nel 1996 (2).

In Italia i CE attualmente in essere sono il risultato di un processo storico che ha avuto inizio più di 20 anni fa.

Il primo intervento normativo dei CE si è avuto con il Decreto 18 marzo 1998: "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici", e con l'allegato al Decreto che descriveva le linee guida nel dettaglio (3).

Un'altra pietra miliare nella storia dei CE italiani è stato il Decreto Ministeriale (DM) 12 maggio 2006: "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali" (4), che affidava ai CE "La valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici", e indicava una serie di requisiti, tra cui l'indipendenza e l'operare in conformità a quanto previsto dal DLvo n. 211 del 2003, dalla Dichiarazione di Helsinki, dalla convenzione di Oviedo, dalle norme di buona pratica clinica e dalle linee guida aggiornate dell'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali in tema di valutazione dell'efficacia delle sperimentazioni cliniche.

Lo stesso DM è stato in seguito criticato per non aver previsto un apparato sanzionatorio a garanzia delle tempistiche di valutazione previste, per la mancanza di un limite numerico dei CE in Italia (che nel 2011 sono arrivati a essere più di 250) e per essere una norma orientata quasi esclusivamente alle sperimentazioni cliniche.

Nel 2012, la Legge 189 (cosiddetta Balduzzi) (5) è intervenuta a ridefinire, tra l'altro, i criteri numerici per l'istituzione dei CE (un comitato per ogni milione di abitanti), le loro competenze, la composizione con l'aggiunta di nuove qualifiche dei suoi componenti e gli oneri economici, stabiliti secondo tariffari regionali.

In seguito al Decreto 8 febbraio 2013 (6), che applicava i principi stabiliti dalla legge Balduzzi, dei 250 CE allora esistenti a livello nazionale ne furono riconosciuti, mediante delibere regionali, circa 90. Altri rimasero operativi con funzioni diverse rispetto alla valutazione di sperimentazioni.

Al di là delle inefficienze di alcuni CE, spesso indicate come causa di ritardo nell'avvio delle sperimentazioni, la diffusione sul territorio nazionale di una rete capillare di CE ha contribuito a diffondere una cultura dell'interdisciplinarietà e della partecipazione nella valutazione della ricerca clinica. D'altra parte, le diverse tempistiche di approvazione degli studi da parte dei CE rappresentano un fenomeno che ha interessato tutti i paesi europei, rendendo l'Europa poco competitiva a livello mondiale per la conduzione di sperimentazioni cliniche.



## Il Regolamento UE n. 536/2014

Il Regolamento UE n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 aprile 2014, in vigore dal 16 giugno 2014 (7), e applicato dal 31 gennaio 2022, è stato approvato con l'obiettivo di creare un ambiente favorevole alla conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, garantire coerenza nelle norme in UE, aumentare la trasparenza, garantire tempistiche certe e stringenti, eliminare duplicazioni di studi e abrogare la Direttiva 2001/20/CE (8) che era stata recepita dai diversi Stati Membri secondo modalità eterogenee.

Nel quadro del nuovo Regolamento il rispetto dei tempi previsti per l'approvazione degli studi è affidata agli Stati Membri interessati, che devono stabilire quali siano "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 (...). 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" (Regolamento UE n. 536/2014, Considerando "Whereas" n. 18).

Lo stesso Regolamento tende, tuttavia, a ridimensionare il ruolo dei CE limitando il loro mandato alla sola revisione etica, con la possibilità di escludere dallo stesso la revisione scientifica e metodologica, poiché stabilisce all'art. 4 che "una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica", di cui "la revisione etica" è realizzata da un CE ►

indipendente (...), non specificando dunque chi sarà incaricato della revisione scientifica dei protocolli di ricerca.

Come evidenziato anche dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) in una mozione dedicata all'attuazione del Regolamento europeo, non si può escludere una lettura del Regolamento favorevole alla scelta da parte dello Stato di una separazione fra gli aspetti scientifici e gli aspetti etici da assegnarsi separatamente, i primi a comitati scientifici e i secondi a CE (9). Ai sensi del Regolamento, infatti, i CE potranno esprimere osservazioni in merito alla valutazione della "Parte I", riguardante la metodologia.

Nello stesso documento il CNB evidenzia i rischi di questa possibile separazione, riaffermando con forza l'inscindibilità degli aspetti scientifici dai principi etici, "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".

### La Legge n. 3, 11 gennaio 2018

In Italia, la riorganizzazione del sistema delle sperimentazioni cliniche e di revisione e approvazione dei protocolli di ricerca è stata oggetto della Legge n. 3, 11 gennaio 2018 "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", cosiddetta Legge Lorenzin (10).



Tale Legge delega il Governo, e in particolare il Ministero della Salute, a formulare una serie di decreti attuativi nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e a istituire, presso l'AIFA, il Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (CCNCE).

Il CCNCE ha funzioni di coordinamento, supporto, consulenza, indirizzo e monitoraggio delle attività di valutazione e, in caso di mancato rispetto dei termini prescritti dal Regolamento, può segnalare il ritardo ai coordinatori dei CE territoriali interessati proponendo eventualmente al Ministro della Salute la soppressione del CE territoriale inadempiente.

La Legge n. 3, 11 gennaio 2018 prevede, inoltre, una riduzione dei CE locali a un numero massimo di quaranta CE territoriali, e tre CE a valenza nazionale, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico. I CE territoriali potranno essere almeno uno per Regione, individuando tra i CE esistenti quelli con il maggior numero di sperimentazioni valutate in qualità di centro coordinatore nel corso dell'anno 2016, introducendo dunque un criterio quantitativo per la selezione dei quaranta CE.

Tuttavia, il rispetto dei tempi non può essere l'unico criterio di valutazione dell'attività dei CE, ma deve essere accompagnato da ulteriori criteri qualitativi che permettano di valorizzare gli aspetti più critici del processo di valutazione.

Il Regolamento UE n. 536/2014 impone una profonda riorganizzazione dell'attività di valutazione etica delle sperimentazioni cliniche, con un forte richiamo al rispetto della tempistica e alla produttività di tutti gli *stakeholder* coinvolti, inclusi i promotori delle sperimentazioni, i centri clinici coinvolti e i CE territoriali.

La standardizzazione delle procedure e della modulistica per la valutazione dei protocolli da parte dei CE potrà aiutare a superare alcune inefficienze.

Nel ridisegnare i flussi di lavoro per una ulteriore efficienza dei CE, bisognerà dotare i CE stessi delle risorse necessarie a rispondere al loro mandato, includendo misure e risorse che sappiano preservare e promuovere la qualità della valutazione etica e scientifica dei protocolli, nell'interesse dei pazienti che partecipano alla ricerca e nell'interesse dell'impresa della ricerca più in generale, che ha bisogno per prosperare della fiducia di tutta la comunità.

L'applicazione del Regolamento UE n. 536/2014 dal 31 gennaio 2022 rende necessario provvedere all'adozione dei provvedimenti previsti dalla Legge n. 3, 11 gennaio 2018, affinché l'assetto regolatorio sia adeguato alle sfide che la nuova organizzazione della sperimentazione clinica impone in ambito comunitario.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), insieme al Ministero della Salute e all'AIFA, è costantemente impegnato nella predisposizione dei decreti attuativi previsti dalla Legge 3/2018 e dal DLvo 52/2019. Inoltre, a oggi, l'ISS ha la responsabilità del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, essendo questo presieduto dal Direttore dell'Unità di Bioetica dell'ISS. ■

### 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

- World Medical Association. Declaration of Helsinki. Tokyo, October 1975 (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct1975.pdf>).
- International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH harmonised tripartite guideline for good clinical practice E6(R1). 10 June 1996 ([https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)).
- Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 18 marzo 1998. Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 122, 28 maggio 1998.
- Ministero della Salute. Decreto 12 maggio 2006. Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 194, 22 agosto 2006.
- Italia. Legge 8 novembre 2012, n. 189. Conversione in legge, con modificazioni, del DL 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 263, 10 novembre 2012 - Suppl. Ordinario n. 201.
- Ministero della Salute. Decreto 8 febbraio 2013. Criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 96, 24 aprile 2013.
- 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.
- Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, 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. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*, 1° maggio 2001.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Mozione sull'attuazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, in materia di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano. 25 settembre 2015 (<https://bioetica.governo.it/it/pareri/mozioni/mozione-sull-attuazione-del-regolamento-ue-n5362014-del-parlamento-europeo-e-del-consiglio-del-16-aprile-2014-in-materia-di-sperimentazione-clinica-di-medicinali-per-uso-umano/>).
- Italia. Legge n. 3, 11 gennaio 2018. 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.

## TAKE HOME MESSAGES

### Qual è l'obiettivo del Regolamento UE n. 536/2014?

Il Regolamento UE n. 536/2014 è applicato dal 31 gennaio 2022 e ha l'obiettivo di creare un ambiente favorevole alla conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, garantire coerenza nelle norme, aumentare la trasparenza, garantire tempistiche certe e stringenti nella valutazione e nell'approvazione degli studi.

### Che ricadute avrà sull'organizzazione dei Comitati Etici in Italia?

In Italia, la riorganizzazione del sistema delle sperimentazioni cliniche è stata oggetto della Legge n. 3, 11 gennaio 2018 che prevede l'istituzione 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, e la riduzione dei CE locali a un numero massimo di quaranta CE territoriali, e tre CE a valenza nazionale, di cui uno riservato alla sperimentazione in ambito pediatrico.

### Qual è il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nell'applicazione del Regolamento?

L'ISS, insieme al Ministero della Salute e all'AIFA, è costantemente impegnato nella predisposizione dei decreti attuativi previsti dalla Legge n. 3, 11 gennaio 2018 e dal DLvo 52/2019, e ha la responsabilità del Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, essendo questo presieduto dal Direttore dell'Unità di Bioetica dell'ISS.