

RESPONSABILITÀ CIVILE E PREVIDENZA

rivista mensile di dottrina,
giurisprudenza e legislazione

diretta da
Giovanni Iudica - Ugo Carnevali

| estratto

LA NUOVA NORMATIVA PER UN APPROCCIO ARMONIZZATO ALLA REGOLAMENTAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NEI PAESI DELL'UE

di Mariangela Ferrari



GIUFFRÈ EDITORE

SPERIMENTAZIONE CLINICA

64 LA NUOVA NORMATIVA PER UN APPROCCIO ARMONIZZATO ALLA REGOLAMENTAZIONE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE NEI PAESI DELL'UE

di **Mariangela Ferrari** – *Professore aggregato di Istituzioni di diritto privato nell'Università di Milano-Bicocca*

Il nuovo Regolamento UE n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano del 16 aprile 2014, applicabile dal prossimo 28 maggio 2016, nasce dalla volontà dell'Unione di rendere più competitiva l'Europa in ricerca e sperimentazione, dopo un periodo di flessione.

La trasparenza e la semplificazione introdotte attraverso l'informatizzazione del sistema che, con l'unico portale UE, tende a snellire le procedure, prima reiterate in ogni Stato, e a diffondere risultati, criticità e dati della sperimentazione utili a tutti i partecipanti in tempi estremamente rapidi, appaiono fra le più radicali novità introdotte dal Regolamento.

Restano legate alle normative interne dei singoli Stati il risarcimento del danno, le regole sul consenso informato e l'operatività dei Comitati etici.

The new EU Regulation No. 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use of April 16, 2014, applicable from next May 28, 2016, stems from the Union's willingness to make Europe more competitive in research and testing, after a period of decline.

Transparency and simplification introduced through the computerization of the system that, with the only EU portal, tends to simplify procedures, before repeated in each State, and to provide more useful results, criticality and experimental data to all participants in a very short time, appear among the most radical changes introduced by the regulation.

Single States establish internal regulations about compensation for damages, the rules of informed consent and activity of ethics committees.

Sommario 1. Premessa. — 2. La struttura e i principi generali. — 3. Il ruolo del comitato etico nella nuova normativa. — 4. La procedura di autorizzazione a una sperimentazione clinica. — 5. La protezione dei soggetti e il consenso informato. — 6. Lo svolgimento della procedura di sperimentazione clinica. — 7. Sulle regole per la fabbricazione e importazione di medicinali sperimentali e di medicinali ausiliari. — 8. Il risarcimento del danno — 9. Vigilanza e ispezioni degli Stati membri e controlli dell'Unione. — 10. Conclusioni.

1. PREMESSA

Il Regolamento UE n. 536/2014 del Parlamento e del Consiglio sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano emanato il 16 aprile 2014, è entrato in vigore il 16 giugno 2014, ma non si applicherà prima del 28 maggio 2016 (art. 99).

Esso si compone di un articolato cospicuo e dettagliato (99 articoli) e abroga espressamente la precedente direttiva (2001/20/CE), già recepita nell'ordinamento italiano con il d.lgs. n. 211/2003 (pubbl. in suppl. ordinario n. 130 alla G.U. 9 agosto, n. 184), concernente il riavvicinamento 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.

La prima grande novità rispetto al passato sta nella modifica dello strumento utilizzato per normare la materia: da « direttiva » tale per cui ogni Stato aveva una certa autonomia nel recepire i principi fondamentali della stessa, a « regolamento » che entra in vigore contemporaneamente e univocamente in tutti gli Stati membri.

La questione relativa alla disciplina di diritto interno, coniata sul recepimento della direttiva comunitaria (d.lgs. n. 211/2003) oggi abrogata, è problema risolto, secondo l'orientamento consolidato della Corte costituzionale ⁽¹⁾, con la regola dell'immediata applicabilità del Regolamento comunitario sul territorio italiano, senza rilevanza dell'antiorità o meno della fonte comunitaria rispetto alla normativa interna: « L'effetto connesso con la sua vigenza è perciò quello, non già di caducare, nell'accezione propria del termine, la norma interna incompatibile, bensì di impedire che tale norma venga in rilievo per la definizione della controversia innanzi al giudice nazionale »; non si tratta neppure di abrogazione o di effetto estintivo o derogatorio per il semplice fatto che i due ordinamenti (interno e comunitario) sono distinti e reciprocamente autonomi: « ...la legge interna non interferisce nella sfera occupata da tale atto, la quale è interamente attratta sotto il diritto comunitario ».

In altre parole il d.lgs. n. 211/2003 attuativo della direttiva abrogata con il Regolamento resterà una legge che, nei casi in cui l'applicazione determinasse un'antinomia, dovrà restare disapplicata a favore dell'applicazione del Regolamento ⁽²⁾; resterà però nell'ordinamento italiano sino a quando un provvedimento del legislatore interno ne dovesse prevedere l'abrogazione esplicita o implicita rispetto ad una norma di pari grado incompatibile con la stessa ⁽³⁾.

Risulta inoltre in questa sede opportuno anche sottolineare che questa modifica della normativa sulle sperimentazioni cliniche di farmaci ad uso umano si è resa quasi necessaria per la deludente *performance* ottenuta dall'applicazione della direttiva abrogata, in base alla quale statisticamente si erano allungati i tempi medi d'attesa per l'avvio delle sperimentazioni, ne erano aumentati i costi di conduzione e i premi assicurativi, con una con-

⁽¹⁾ V. Corte cost., 8 giugno 1984, n. 170, in *Giust. civ.*, 1984, II, 2353, con nota di Sotgiu, *L'applicabilità diretta del diritto comunitario*. Sul divieto assoluto di applicare il regime legale interno dichiarato incompatibile con la disciplina comunitaria v. Sez. Un. civ., 13 febbraio 1998, n. 1512, in *Giust. civ.*, 1998, I, 1935.

⁽²⁾ Cfr. la Corte cost. n. 170/1984, *cit.*, «La conseguenza ora precisata opera però, nei confronti della fonte statale, solo se e fino a quando il potere trasferito alla Comunità si estrinseca con una normazione compiuta e immediatamente applicabile dal giudice interno. Fuori dall'ambito materiale, e dai limiti temporali, in cui vige la disciplina comunitaria così configurata, la regola nazionale serba intatto il proprio valore e spiega la sua efficacia; e d'altronde, è appena il caso di aggiungere, essa soggiace al regime previsto per l'atto del legislatore ordinario, ivi incluso il controllo di costituzionalità ».

⁽³⁾ Testualmente sempre la Corte cost. n. 170/1984, *cit.*, «Il regolamento comunitario va dunque sempre applicato, sia che segua, sia che preceda nel tempo le leggi ordinarie con esso incompatibili: e il giudice nazionale investito della relativa applicazione potrà giovare dell'ausilio che gli offre lo strumento della questione pregiudiziale di interpretazione, ... ».

seguinte discesa sensibile del numero delle sperimentazioni avviate nel periodo di applicazione della direttiva medesima.

L'Europa ha così affrontato la problematica emersa con lo strumento della semplificazione normativa: l'unificazione della stessa in tutti i Paesi membri consente di raggiungere alcuni obiettivi quali la maggior competitività dei Paesi UE in sperimentazione clinica, cui consegue innovazione tecnologica nella ricerca, maggiore trasparenza e, di conseguenza, una tendenziale maggior fiducia dei cittadini nelle istituzioni preposte alla sperimentazione medesima.

2. LA STRUTTURA E I PRINCIPI GENERALI

Il regolamento è strutturato con una serie numerosa di «considerando» (85) che pongono i principi fondamentali in materia e che si ritiene debbano essere ripresi o scanditi nel regolamento.

Innanzitutto si precisa la funzione di una sperimentazione clinica che mira a tutelare «i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti nonché produrre dati affidabili e robusti».

Si nota immediatamente che non si fa menzione esplicita del diritto alla salute, bensì al benessere dei soggetti: un'espressione che, secondo la dottrina e la giurisprudenza italiana più recenti, è ricompresa nel concetto di salute, valutato in un significato che va ben oltre il concetto di assenza di patologia, ricomprendendo il senso generale di benessere fisico e psicologico che dovrebbe essere garantito anche ai soggetti affetti da patologie.

Il diritto alla salute viene inteso non solo come mera funzionalità fisica, ma come benessere psico-fisico e in tal senso diviene oggetto di tutela ⁽⁴⁾, ma anche di disciplina e competenze ⁽⁵⁾, oltre a divenire un aspetto fondamentale della stessa «qualità di vita» di un individuo «...intesa come esaustiva realizzazione della persona umana nella sua totalità e globalità delle sue manifestazioni e dei suoi valori» ⁽⁶⁾.

La giurisprudenza della Cassazione ha riaffermato anche di recente, che la violazione

⁽⁴⁾ Cfr. Trib. Roma, 11 marzo 2011, in *www.iusexplorer.it*, ove si afferma che: «Va autorizzato il genitore di un minore a prestare il proprio consenso affinché il figlio possa essere sottoposto a trattamento medico-chirurgico per l'adeguamento dei propri caratteri sessuali a quelli femminili in quanto il diritto alla salute di quest'ultimo, inteso non solo come mera funzionalità fisica, ma come benessere psico-fisico e il suo diritto all'identità sessuale considerato come diritto di realizzare, nella vita di relazione, la propria identità sessuale e di vedersi riconosciuto dalla società e dall'ordinamento il sesso corrispondente alla propria realtà psico-somatica...».

⁽⁵⁾ V. TAR Abruzzo, L'Aquila, 24 luglio 2010, n. 551, in *Foro amm. TAR*, 2010, 2517, in cui: «La nozione di servizio socio-sanitario ed educativo è talmente ampia, in quanto comprensiva di qualunque attività diretta a promuovere la salute psico-fisica, il benessere e la formazione umana, da includere agevolmente in essa anche attività come la tutela della salute nei luoghi di lavoro o il trasporto di disabili».

⁽⁶⁾ Cfr. Trib. Modena, 6 settembre 2004, in questa *Rivista*, 2004, 1087; Trib. Venezia, 15 marzo 2004, in *Giur. merito*, 2004, 2232; Cass. pen., 3 aprile 2003, n. 25726, in *Rass. dir. farm.*, 2004, 285, in cui: «La salute è un diritto fondamentale costituzionalmente garantito, di carattere sostanziale, che tocca il benessere psico-fisico delle persone, in modo che accanto all'obbligo delle istituzioni nella protezione, anche per via giudiziaria, della salute come interesse pubblico, deve riconoscersi, l'autonomo interesse giuridico dei cittadini e delle formazioni sociali ad accedere alla giustizia a tutela della salute medesima quale diritto fondamentale e bene giuridico personale e sociale».

dell'art. 32 Cost. posto a tutela e al riconoscimento del diritto alla salute ⁽⁷⁾ si manifesta non soltanto come lesione della dimensione statica della salute intesa come assenza di malattia, ma come lesione del tratto dinamico-funzionale di benessere psicofisico ⁽⁸⁾.

Resta comunque confermato che, nonostante il profondo collegamento fra salute e benessere, emergente anche dalla nozione di « salute » elaborata presso l'OMS (Organizzazione Mondiale Sanità) dove si parla di « benessere diffuso e di massima espansione per le chances relazionali/ambientali della persona », i due concetti relazionali sono e restano distinti; a questo proposito la Corte europea dei diritti dell'uomo ⁽⁹⁾ ha condannato lo Stato italiano per non aver rispettato il disposto normativo dell'art. 8 della Convenzione europea dei diritti dell'uomo per aver costretto dei cittadini a vivere in un ambiente inquinato e insalubre e, pur in assenza di prove dirette e certe di eventuali patologie insorte direttamente da tali circostanze e/o di lesione del diritto alla vita e alla salute dei cittadini ricorrenti, la mancanza di prova di un grave pericolo per la salute degli interessati non esclude la responsabilità per la compromissione del benessere dei ricorrenti.

Crediamo che l'espressione « diritti » iniziale possa fare riferimento a tutti i diritti soggettivi, anche costituzionalmente tutelati, riferiti alla persona coinvolta nella sperimentazione e quindi, lungi dall'essere escluso, ricomprendere il diritto alla salute in tutte le sue declinazioni ⁽¹⁰⁾ quali l'integrità psico-fisica del paziente, il diritto all'ambiente salubre, il diritto ai trattamenti sanitari e alle cure, il diritto a rifiutare le cure o i trattamenti, il diritto all'autodeterminazione ribadito successivamente con la norma sul consenso informato.

La stessa « sicurezza » conduce l'interprete a considerare che si tratti di non sottoporre nessuna persona a rischi per la sua salute, in modo che anche la sperimentazione, pur con le finalità che si propone di raggiungere, non rappresenti un annullamento, anche solo temporaneo, degli *standard* di sicurezza riconosciuti per la tutela del diritto alla salute del paziente coinvolto ⁽¹¹⁾.

Ancora nel primo punto dei « considerando », tradotto e recepito nell'art. 3 del Regolamento che titola « Principio generale », è affermata con chiarezza la finalità di una sperimentazione clinica, « progettata per generare dati affidabili e robusti ».

Ora chiunque abbia una certa affinità con la scienza e la ricerca e ne conosca i mecca-

⁽⁷⁾ Poche sono le Costituzioni nazionali che, al pari di quella italiana, riconoscono esplicitamente il diritto alla salute e nell'applicazione e tutela attribuiscono variegati contenuti v. M. LUCIANI, voce *Salute I) diritto alla salute - dir. cost.*, in *Enc. giur. Treccani*, 19, 1-14 e ivi ampia bibliografia.

⁽⁸⁾ Il riferimento è a Cass. civ., 2 ottobre 2012, n. 16754, in *Guida dir.*, 2012, 46, 16 ss., cui si rinvia sul punto anche a Cass. civ., 16 ottobre 2007, n. 21748; e al d.lgs. n. 81/2008, art. 1, lett. o).

⁽⁹⁾ Cfr. le sentenze Corte EDU, 10 gennaio 2012, n. 30765, *Di Sarno e altro c. Rep. Italia*, in *Guida dir.*, 2012, 5, 80; Corte EDU, 8 luglio 2003, n. 36022, *Hatton e altro c. Regno Unito*, in *Dir. uomo libertà fond.*, 2007, 647; Corte EDU, 9 dicembre 1994, n.16798, *Lopez Ostra c. Spagna*, *ibidem*, 2006, 322.

⁽¹⁰⁾ Cfr. SANTILLI-GIUSTI, voce *Salute II) Tutela della salute - dir. civ.*, in *Enc. giur. Treccani*, vol. XXVIII.

⁽¹¹⁾ Naturalmente questo approccio deve trovare sintonia con le situazioni in cui il trattamento è obbligatorio (TSO) per i quali la legge dispone sia così limitato il diritto del singolo; di recente Cons. Stato, 2 settembre 2014, n. 4460, in *Foro amm.*, 2014, 2229, in cui si afferma che: « Ai sensi dell'art. 32 Cost., i trattamenti sanitari sono obbligatori nei soli casi espressamente previsti dalla legge, sempre che il provvedimento che li impone sia volto ad impedire che la salute del singolo possa arrecare danno alla salute degli altri e che l'intervento previsto non danneggi, ma sia anzi utile alla salute di chi vi è sottoposto; soltanto in questi limiti è costituzionalmente corretto ammettere limitazioni al diritto del singolo alla salute, il quale, come tutti i diritti di libertà, implica la tutela del suo risvolto negativo: il diritto di perdere la salute, di ammalarsi, di non curarsi, di vivere le fasi finali della propria esistenza secondo canoni di dignità umana propri dell'interessato e finanche di lasciarsi morire ».

nismi con i quali operano gli scienziati sa che i risultati della ricerca, che si manifesta anche attraverso sperimentazioni, si producono gradualmente, in lunghi anni di studi, approfondimenti, tentativi, i cui risultati iniziali, intermedi e parziali, divengono oggetto di pubblicazioni scientifiche in riviste internazionali anche per condividere con l'intera comunità scientifica sia l'obiettivo che il raggiungimento di quest'ultimo, mentre difficilmente matura improvvisamente da un'intuizione repentina e solitaria.

Pertanto, allorché si parla di risultati « affidabili e robusti », si fa riferimento a punti di arrivo condivisi almeno da buona parte, se non dalla totalità, della comunità scientifica internazionale di riferimento, il cui raggiungimento risulta spesso frutto del lavoro di *équipe*.

Nel Regolamento in esame si profila la distinzione, necessaria anche alla luce della passata esperienza in cui tale distinzione non era evidenziata e presente, fra « studio clinico » e « sperimentazione clinica », che rappresenta una sottocategoria del primo, che ha il vantaggio di favorire chiarezza e trasparenza nella materia, oltre a uniformare una dicotomia presente sino ad ora in ordinamenti di alcuni Stati dell'Unione fra « sperimentazione clinica e studio non interventistico ».

Il Regolamento si applica soltanto alle sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione, che rappresentano, per definizione, uno studio clinico che soddisfa una fra tre possibili diverse condizioni: la prima riguarda l'assegnazione del soggetto a una determinata strategia terapeutica decisa anticipatamente e al di fuori della normale pratica clinica dello Stato membro interessato; la seconda quando un soggetto viene incluso nello studio clinico nel momento in cui gli sono prescritti i medicinali sperimentali; la terza condizione può verificarsi quando siano applicate ai soggetti procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Fondamentale per la corretta applicazione delle norme contenute nel Regolamento appare la comprensione della differenza fra la sperimentazione, sopra citata, e lo studio clinico generale che si pone come finalità quella di « accertare la sicurezza e/o l'efficacia » di un medicinale attraverso indagini su soggetti umani volte a scoprire o verificare effetti clinici, farmacologici o farmacodinamici del medicinale sotto sperimentazione, oppure per individuarne eventuali reazioni avverse, ovvero per studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione dello stesso.

In altri termini il Regolamento vige per le sperimentazioni cliniche condotte nell'Unione attraverso indagini che coinvolgono persone umane che o vengono sottoposte a particolari strategie terapeutiche non rientranti nella « normale pratica clinica » o possono assumere medicinali sperimentali o possono essere sottoposti a procedure diagnostiche e di monitoraggio diverse e ulteriori rispetto alla « normale pratica clinica »⁽¹²⁾.

Riteniamo che l'applicazione del Regolamento, interpretato sistematicamente all'interno del nostro ordinamento, comporti l'accertamento che la « normalità » dalla quale ci si può discostare durante una sperimentazione clinica, sia quella emergente dalle « linee guida » divenute elemento fondante nella normativa relativa alla responsabilità medica dopo l'en-

⁽¹²⁾ L'art. 2 del Regolamento è dedicato alle definizioni e quindi alla lettura di esso rinviamo per le precisazioni di concetti utilizzati nel testo; in questa sede ci sia consentito riportare i più diffusi come n. 6 « normale pratica clinica: il regime terapeutico normalmente adottato per curare, prevenire o diagnosticare una malattia o un disturbo »; n. 5 « medicinale sperimentale: un medicinale sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo, nell'ambito di una sperimentazione clinica ».

trata in vigore della c.d. legge Balduzzi (v. art. 3 del d.l. 13 settembre 2012, n. 158 convertito in l. 8 novembre 2012, n. 189).

La giurisprudenza penale italiana si è misurata sull'interpretazione delle linee guida che riguardano da un lato la forte esigenza di determinatezza nell'ambito del diritto penale per giungere alla condanna dell'imputato, ma dall'altro esse non rappresentano norme cautelari, cioè precostituite e ben fondate, bensì « sapere scientifico e tecnologico codificato, metabolizzato, reso disponibile in forma condensata, in modo che possa costituire un'utile guida per orientare agevolmente, in modo efficiente ed appropriato, le decisioni terapeutiche »⁽¹³⁾.

In sostanza il giudice « consumatore e non produttore di leggi scientifiche e di prescrizioni cautelari » trova una fonte primaria per giudicare nella scienza e nella tecnologia; diviene così essenziale il ruolo delle linee guida, che non sono considerate regole precise, in grado di offrire *standard* precostituiti, bensì « ...a differenza dei protocolli e delle *check list*, non indicano una analitica, automatica successione di adempimenti, ma propongono solo direttive generali, istruzioni di massima, orientamenti. Esse dunque vanno in concreto applicate senza automatismi, ma rapportandole alle peculiari specificità di ciascun caso clinico ». Non solo.

Non tutte le linee guida hanno lo stesso valore; si tratta di una categoria « multiforme » ed eterogenea⁽¹⁴⁾ che in base ai soggetti e alle metodologie applicate per la definizione dei confini della singola linea guida, viene più o meno condivisa e quindi accreditata dalla società scientifica, determinandosene in tal senso la qualità.

In quest'ottica è evidente che è consentito differire dalle linee guida, che rappresentano il modello di riferimento, pur senza valore assoluto, in casi specifici come la sperimentazione clinica, pratica nella quale, in ogni caso, sicurezza e benessere del paziente non possono e non debbono venire meno.

3. IL RUOLO DEL COMITATO ETICO NELLA NUOVA NORMATIVA

Il nuovo Regolamento UE sottopone la sperimentazione clinica a « revisione scientifica ed etica » (art. 4), oltre a rendere necessaria un'autorizzazione di cui prescrive in modo assai dettagliato la procedura di ottenimento (artt. 5-15).

La revisione etica assume un ruolo rilevante, come d'altra parte già le era riservato nella precedente disciplina (art. 3, comma 2, Direttiva 2001/20/CE abrogata)⁽¹⁵⁾, e deve essere

⁽¹³⁾ Interessante per molti versi sul tema Cass. pen., 29 gennaio 2013, n.16237, in *Cass. pen.*, 2013, 2984.

⁽¹⁴⁾ Interessante il passaggio riguardante proprio le linee guida di Cass. pen. n. 16237/2013, *cit.*, in cui: « ...diverse fonti, diverso grado di affidabilità, diverse finalità specifiche, metodologie variegata, vario grado di tempestivo adeguamento al divenire del sapere scientifico. Alcuni documenti provengono da società scientifiche, altri da gruppi di esperti, altri ancora da organismi ed istituzioni pubblici, da organizzazioni sanitarie di vario genere. La diversità dei soggetti e delle metodiche influenza anche l'impostazione delle direttive: alcune hanno un approccio più speculativo, altre sono maggiormente orientate a ricercare un punto di equilibrio tra efficienza e sostenibilità; altre ancora sono espressione di diverse scuole di pensiero che si confrontano e propongono strategie diagnostiche e terapeutiche differenti ».

⁽¹⁵⁾ Il cui testo disponeva: « La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che: a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto della sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata solo se il comitato etico e/o l'autorità competente sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità

realizzata dal comitato etico secondo le normative in vigore nello Stato membro coinvolto. Il Regolamento indica alcune caratteristiche del comitato: deve trattarsi di un organo *indipendente*, che sia in grado di dare pareri sulle tematiche di riferimento considerando la prospettiva dei pazienti e/o delle loro organizzazioni (art. 2, comma 2, n. 11).

Nel nostro ordinamento è prevista già da tempo l'obbligatorietà dell'istituzione del comitato etico ⁽¹⁶⁾ a cui deve essere richiesto un parere per tutte le attività di ricerca e le metodiche utilizzate durante una sperimentazione (pura e non terapeutica) poiché alla stessa spetta la *mission* di acquisire un sapere generalizzato e a favore dell'intera collettività che supera l'utilità specifica riguardante il singolo paziente soggetto passivo della sperimentazione ⁽¹⁷⁾.

Su questo punto specifico vale la pena di soffermare l'attenzione poiché è sul bilanciamento di questi due interessi, talvolta in conflitto fra loro, che si attesta l'importanza e il ruolo centrale, innovativo e irrinunciabile, visto anche la rilevanza in ambito comunitario, dei comitati etici a cui spetta stabilire un equilibrio fra l'idea di progresso evocata dalla sperimentazione e i diritti fondamentali della persona umana, per ritrovare ogni volta le ragioni della scienza da conciliare con il diritto e l'etica ⁽¹⁸⁾.

Infatti nel campo della sperimentazione clinica su esseri umani, più che in altri settori, appare il potenziale conflitto fra la ricerca scientifica da un lato, ricca di innovazione, tecnologia, studio e scoperta di certe interazioni delle sostanze farmacologiche sul fisico, e, dall'altro, la sicurezza, il benessere e la dignità dell'essere umano nella sua dimensione etica e sociale al fine di accertare e/o consolidare dati scientifici volti a garantire il progresso al servizio dell'uomo.

Nella normativa, sia comunitaria sia interna, il parere del comitato etico ha assunto già da tempo un'importanza primaria ⁽¹⁹⁾ che, nel nuovo Regolamento, fa un rinvio espresso al diritto interno dello Stato membro interessato, e che, nel nostro ordinamento, riguarda diverse fonti normative.

pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito è costantemente verificato; ... ».

⁽¹⁶⁾ Con il d.m. 27 aprile 1992 si prevede l'istituzione del comitato etico, cui si aggiunge poco dopo l'art. 2, comma 3, lett. f), d.lgs. 30 giugno 1993, n. 269: « Entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore del presente decreto, con regolamento emanato con decreto del Presidente della Repubblica, previa deliberazione del Consiglio dei Ministri, su proposta del Ministro della sanità di concerto con il Ministro dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le provincie autonome, sono disciplinati: (omissis) f) l'istituzione e la disciplina in ciascun istituto di comitati per la valutazione etica della attività di ricerca e di sperimentazione clinica; ... » circa le diverse problematiche poste dall'istituzione dei Comitati Etici v. PORTIGLIATTI BARBOS, *I comitati etici tra urgenza e disincanto*, in *Dir. pen. proc.*, 1995, II, 1246.

⁽¹⁷⁾ Si veda la diversità fra « sperimentazione terapeutica », « terapia sperimentale » e « trattamento terapeutico » in VALBONESI, *Linee guida e protocolli per una nuova tipicità dell'illecito colposo*, in *Riv. it. dir. proc. pen.*, 2013, 250 ss. già elaborata in realtà da GIUNTA, *Lo statuto giuridico della sperimentazione clinica e il ruolo dei comitati etici*, in *Dir. pubbl.*, 2002, 623 ss.; in giurisprudenza si veda Cons. Stato, 24 febbraio 1994, n.36, in *Cons. Stato*, 1995, I, 988 ss.

⁽¹⁸⁾ Sul tema in generale si veda IRTI-SEVERINO, *Dialogo su diritto e tecnica*, Roma-Bari, Laterza, 2001.

⁽¹⁹⁾ Interessante l'approfondimento sul tema e la cronistoria dei comitati etici in GIUNTA, *op. cit.*; cfr. COMOLLI, *La sperimentazione clinica per il benessere dell'uomo. Il ruolo del Comitato etico e la responsabilità dello sperimentatore*, 2011, 226 ss., in cui in un lungo capitolo dedicato ai comitati di bioetica, poi nella legislazione italiana denominati « comitati etici », si ripercorre la storia dei comitati nati negli anni '60 negli Stati Uniti dopo il caso di Karen Ann Quilian che aveva posto all'opinione pubblica il dubbio, dopo il distacco, chiesto dai genitori e accolto dai giudici, dal respiratore artificiale, fra la sopravvivenza a tutti i costi e il corso naturale della vita.

Inizialmente è stato il d.m. 15 luglio 1997 «Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali» (G.U. n. 191/1997) che ha istituito una «struttura indipendente ... con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione» (art. 3.1) cui fu attribuito per la prima volta in Italia un ruolo vincolante nei confronti delle sperimentazioni cliniche. Successivamente il d.m. 18 marzo 1998 (G.U. n. 122/1998) definiva le linee guida per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici, nati in realtà prima della loro creazione formale e normativa sull'esperienza anglosassone, con il compito di valutare gli aspetti etici delle cure straordinarie a pazienti in condizioni critiche.

Secondo l'attuale Regolamento, tenendo in considerazione anche il diritto interno, il comitato etico dovrà esprimere il proprio parere valutando (art. 6): a) se si tratti di una sperimentazione/studio cui sia applicabile il Regolamento; b) se e quali benefici terapeutici, per i pazienti partecipanti alla sperimentazione e per la salute pubblica, siano prevedibili tenendo conto delle caratteristiche dei medicinali sperimentali utilizzati e dell'affidabilità e robustezza dei risultati potenzialmente ricavabili dalla sperimentazione clinica considerando l'approccio statistico, la progettazione della sperimentazione e della metodologia utilizzata; c) i rischi e gli inconvenienti che potrebbero derivare per l'uso dei medicinali sperimentali, l'allontanamento dalla «normale pratica clinica», nonché le misure di sicurezza previste e adottabili; d) la conformità alle regole di buona fabbricazione dei medicinali sperimentali; e) il rispetto delle regole di etichettatura; f) la completezza del dossier presentato dal proponente la sperimentazione.

Al comitato etico potrebbe essere devoluto anche il compito di analizzare elementi da includere nella relazione di valutazione riguardo a ulteriori aspetti della domanda di autorizzazione (art. 7) circa la sua conformità alla disciplina in vigore nello Stato in materie quali: g) l'acquisizione del consenso informato; h) le eventuali modalità di «retribuzione o indennizzo» dei soggetti reclutati; i) le modalità di reclutamento dei soggetti; l) la raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto, oltre al resto della normativa comunitaria in vigore (il riferimento è alla Direttiva 95/46/CE).

4. LA PROCEDURA DI AUTORIZZAZIONE A UNA SPERIMENTAZIONE CLINICA

La procedura individuata dal Regolamento per ottenere l'autorizzazione a sperimentare in uno Stato dell'Unione prevede, in sintesi, la presentazione di un fascicolo di domanda agli Stati membri interessati mediante l'inserimento di informazioni standardizzate in un unico portale (UE) e la proposta, da parte del promotore, della nomina di uno Stato come «relatore».

Lo Stato membro relatore, dopo la sua conferma e accettazione da parte degli altri Stati coinvolti, valuta la richiesta sotto quei profili di cui prima si riferiva, potenzialmente oggetto di esame del comitato etico previsto secondo il diritto interno o altro organo competente, e redige una relazione di valutazione suddivisa in due parti.

Una prima bozza redatta dallo Stato membro relatore viene inviata a tutti gli Stati membri interessati in modo che possano esaminare congiuntamente la domanda e condividere eventuali osservazioni (art. 6, comma 5).

Al termine della stesura completa della relazione di valutazione, ciascuno Stato membro esprime il proprio giudizio sulla sperimentazione, notificando allo Stato promotore,

mediante il portale UE, se la sperimentazione clinica è autorizzata, a quali eventuali e determinate condizioni, oppure se l'autorizzazione è rifiutata (art. 8, comma 1).

La conclusione dello Stato membro relatore, se positiva, può anche non essere condivisa dagli altri Stati e attestata in modo dettagliato circa i motivi della mancata condivisione; mentre se il parere dello Stato relatore fosse negativo, esso si considera comune a tutti gli Stati membri interessati (art. 8, comma 5).

In sintesi le novità più interessanti in questo contesto sono rappresentate dall'unico portale d'ingresso per tutti i Paesi UE per l'inserimento dei dati per iniziare una sperimentazione, tale da garantire maggiori sinergie nella ricerca, nonché l'istituzione di un unico *data base* europeo per catalogare dati e informazioni che gli Stati richiedenti l'autorizzazione alla sperimentazione inseriscono come dati di partenza delle sperimentazioni stesse; tutta la procedura dipende da un'unica decisione europea coordinata secondo gli *step* sopra descritti, con una tempistica precisa, scandita da termini certi stabiliti dalle norme, che impongono decisioni rapide e un *iter* definito.

Interessante appare la normativa contenuta nell'art. 9 del Regolamento dedicato all'indicazione delle persone incaricate di valutare la domanda nei vari Stati membri: sono giustamente richieste garanzie di assenza di conflitti d'interesse, di «indipendenza» da ogni soggetto interessato alla sperimentazione (il promotore, il sito della sperimentazione clinica, gli sperimentatori coinvolti e i finanziatori), nonché l'essere esenti da qualsiasi indebito condizionamento.

L'imparzialità è fondamento della garanzia d'indipendenza e trasparenza, assicurata allorché le persone incaricate della valutazione della domanda non abbiano interessi finanziari o personali potenzialmente in grado di inficiarne il giudizio.

Nell'ordinamento italiano le regole che garantiscono l'imparzialità sono rappresentate dalle cause d'incompatibilità ad alcuni incarichi che, previste dall'art. 51 c.p.c., vengono, secondo un orientamento giurisprudenziale abbastanza consolidato, estese a tutti i campi dell'azione amministrativa rivestendo però carattere tassativo e sfuggendo inevitabilmente all'applicazione analogica «...stante l'esigenza di assicurare la certezza dell'azione amministrativa e di evitare un pretestuoso ricorso a elementi invalidanti che non sia basato su un effettivo conflitto di interessi»⁽²⁰⁾.

Il Regolamento sottolinea inoltre che il numero di persone che appartengono all'organo valutatore debba essere «ragionevole», tale da garantire la presenza di tutte le competenze necessarie a giungere ad un giudizio esperto valido e idoneo, non tralasciando di far partecipare anche almeno un «non addetto ai lavori» che, generalmente, rappresenta il

⁽²⁰⁾ V. di recente Cons. Stato, 27 giugno 2014, n. 3257 in *Foro amm.*, 2014, 1771; sul tema v. TAR Abruzzo, Pescara, 19 febbraio 2015, n. 84, *ibidem*, 2015, 607, in cui: «Alle commissioni giudicatrici di concorsi pubblici si applicano le cause di incompatibilità e di astensione codificate dall'art. 51 c.p.c., così come interpretate dalla giurisprudenza che ha esteso l'obbligo dell'astensione a tutte le volte in cui si possa manifestare un sospetto di violazione dei principi di imparzialità, trasparenza e parità di trattamento e di quelli costituzionali di cui all'art. 97, così come recepiti dagli artt. 1 e 6-bis, l. 7 agosto 1990, n. 241; di conseguenza, tutte le volte che un potenziale conflitto di interessi è ipotizzabile, il componente della commissione giudicatrice oggetto di esso deve, innanzitutto, segnalare al soggetto che lo ha nominato tale situazione di conflitto, anche potenziale, e poi deve necessariamente astenersi»; Cons. Stato, 27 aprile 2015, n. 2119, in *Foro amm.*, 2015, 1125; sul dovere di astensione anche per chi è chiamato ad espletare compiti di natura gestionale v. TAR Campania, Salerno, 17 marzo 2014, n. 580, in www.iusexplorer.it.

mondo del volontariato o delle associazioni legate alla prevenzione, cura o assistenza per la/le patologia/e cui la sperimentazione fa riferimento.

Sotto questo profilo tale proposta valorizza un'esperienza che si è sviluppata negli ultimi anni, almeno in Italia, nel mondo del terzo settore che ha profuso un impegno notevole e determinante per il buon funzionamento dell'assistenza socio-sanitaria nei luoghi di cura, garantendo un contributo concreto, generalmente del tutto disinteressato, frutto spesso di vissuto personale.

Il Regolamento prevede considerazioni specifiche per le c.d. «popolazioni vulnerabili» come i minori, donne in gravidanza o allattamento per i quali la valutazione deve prendere in considerazione la specificità della situazione (art. 10).

La domanda di autorizzazione può essere ritirata dal promotore e ripresentata in un momento successivo, così come può aggiungersi nel corso della sperimentazione un nuovo Stato membro (artt. 12-14).

Il Regolamento fissa rigide regole per la procedura autorizzativa da applicare per procedere a una «modifica sostanziale» della sperimentazione clinica (artt. 15-24), cui risulta relatore lo stesso Stato membro della prima procedura autorizzativa; la modifica può attere sia ad aspetti rilevanti della prima parte o della seconda parte della relazione di valutazione realizzata da persone con le medesime caratteristiche sopra ricordate per quelle incaricate di valutare la procedura iniziale originaria.

Nel Capo V del Regolamento sono inserite (artt. 25-27) le regole attinenti al fascicolo della domanda con i contenuti necessari, il dettato relativo ai requisiti linguistici nonché alla possibilità di aggiornamento degli allegati alla documentazione relativa alla sperimentazione dovuto al progresso tecnico e/o agli «sviluppi normativi internazionali che interessano l'Unione o gli Stati membri, nel campo delle sperimentazioni cliniche».

5. LA PROTEZIONE DEI SOGGETTI E IL CONSENSO INFORMATO

La parte del Regolamento dedicata a questo delicato aspetto è contenuta negli artt. 28-35, in cui sono dettate le condizioni necessarie a condurre una sperimentazione clinica.

A) Si comincia con la prima condizione che prevede che «i benefici previsti, per i soggetti o la salute pubblica, giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili e la conformità a questa condizione è costantemente verificata».

Questo tipo di analisi è, secondo il nostro ordinamento, generalmente condotta dal comitato etico della struttura in cui si svolge la sperimentazione; si tratta di valutare i benefici «prevedibili» al momento dell'inizio della sperimentazione per i singoli soggetti che partecipano direttamente, ovvero per il vantaggio generale, di salute pubblica, che devono nella previsione prevalere sui «prevedibili» rischi e inconvenienti (sovente si tratta di effetti collaterali dell'uso del farmaco).

Questa condizione richiede che lo Stato promotore sia tenuto a valutare in termini comparativi i vantaggi e gli svantaggi della sperimentazione e a fornire, eventualmente, una prova dell'avvenuta analisi costi-benefici per la salute del singolo e la salute pubblica ⁽²¹⁾.

⁽²¹⁾ Tale principio di recente proposto in tematica di tutela ambientale da TAR Friuli-Venezia Giulia, Trieste, 9 aprile 2013, n. 227, in *Foro amm.*, 2013, 1133.

Per quanto riguarda la *prevedibilità*, essa dovrebbe essere valutata in relazione non soltanto alle conoscenze scientifiche in vigore in quel settore (si pensi ad esempio alla conosciuta tossicità di una sostanza che ne imporrebbe l'assenza nella sperimentazione), ma anche rispetto alla prevedibilità delle conseguenze derivanti dal superamento della cautela dovuta per tali conoscenze per la salute della persona con una valutazione effettuata *ex ante* rispetto all'azione ⁽²²⁾.

In sostanza la prevedibilità è la rappresentazione in capo all'agente della potenzialità dannosa del proprio agire che va rapportata alla potenzialità vantaggiosa dello stesso, in modo che le probabilità o possibilità che si possano verificare vantaggi in seguito alla sperimentazione, superino le probabilità o possibilità che si verifichino eventi dannosi per i singoli o per la salute pubblica; questo rapporto deve mantenersi costante per l'intera durata della sperimentazione e valutato quindi con assiduità e costanza anche in relazione ai risultati della stessa sperimentazione.

Secondo le disposizioni del Trattato UE si deve applicare inoltre il principio di precauzione che comporta che «...quando non sono conosciuti con certezza i rischi connessi ad un'attività potenzialmente pericolosa, l'azione dei pubblici poteri deve tradursi in una prevenzione anticipata rispetto al consolidamento delle conoscenze scientifiche, anche nei casi in cui i danni siano poco conosciuti o solo potenziali» ⁽²³⁾.

B-C) La seconda e la terza condizione fanno riferimento al consenso informato reso dal soggetto interessato o dal suo legale rappresentante secondo regole ben specificate, che non risultano sostanzialmente modificate rispetto alle norme precedenti.

Secondo il Regolamento è possibile fornire il consenso all'utilizzo dei propri dati anche al di fuori della sperimentazione esclusivamente per fini scientifici, così come è sempre possibile, in qualsiasi momento, ritirarsi anche senza giustificazione alcuna e naturalmente senza alcun detrimento.

Il consenso informato deve essere scritto, datato, firmato e documentato: la persona, o il suo legale rappresentante, che presta il consenso deve ricevere informazioni adeguate a comprendere la natura, gli obiettivi, i benefici, le implicazioni, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione (art. 29 comma 2), oltre ai diritti e alle garanzie riconosciute a chi partecipa, il diritto di rifiutarsi di partecipare o di ritirarsi una volta iniziata; la durata richiesta della propria partecipazione; i possibili trattamenti alternativi compresi i *follow-up* in caso di sospensione della sperimentazione. Le informazioni devono essere « esaustive, concise, chiare, pertinenti e comprensibili ai non addetti ai lavori », rappresentate cioè con un linguaggio semplice che consenta la piena comprensione di ciò in cui la sperimentazione consiste e delle sue prevedibili e possibili conseguenze, non solo vantaggiose, ma anche svantaggiose ⁽²⁴⁾.

⁽²²⁾ L'interpretazione in questi termini è mutuata dall'interpretazione giurisprudenziale volta al procedimento di accertamento della colpa penale v. Cass. pen., 13 gennaio 2011, n. 17442, in *Guida dir.*, 2011, 42, 37.

⁽²³⁾ V. Cons. Stato, 11 novembre 2014, n. 5525, in *Foro amm.*, 2014, 2781; applicato per rischi potenziali alla salute pubblica v. Cons. Stato, 18 maggio 2015, n. 2495, *ibidem*, 2015, 1415.

⁽²⁴⁾ Nonostante in taluni casi i giudici di merito facciano riferimento ad una prospettiva di analisi di costi-benefici secondo cui l'attività medico-chirurgica (ma non solo) non potrebbe ritenersi determinativa di un danno qualora si riveli « utile » per il paziente in un'analisi *ex ante* (la patologia tumorale non consentiva interventi conservativi) e *ex post* (l'intervento è stato risolutivo della patologia), Cass. civ., 12 giugno 2015, n. 12205, in *www.iusexplorer.it*, ha stabilito che tale interpretazione « ...si pone in contrasto con il profilo strutturale della

Nel nostro ordinamento la giurisprudenza su questo punto è ampia e tende a uniformarsi nell'affermare che l'acquisizione del consenso informato del paziente all'adesione al trattamento sanitario risulta soddisfatto allorché il paziente riceve «tutte le informazioni scientificamente possibili riguardanti le terapie che intende praticare o l'intervento chirurgico che intende eseguire, con le relative modalità ed eventuali conseguenze, sia pure infrequenti, col solo limite dei rischi imprevedibili, ovvero degli esiti anomali, al limite del fortuito, che non assumono rilievo secondo *l'id quod plerumque accidit, ...*»⁽²⁵⁾.

In taluni casi, il consenso informato può essere acquisito con modalità semplificate, purché sia rispettato il diritto nazionale interno, la metodologia utilizzata presupponga che si usino medicinali sperimentali diversi in gruppi designati specificamente, si tratti di una sperimentazione a basso livello di intervento⁽²⁶⁾ con medicinali sperimentali utilizzati in conformità alle condizioni di immissione in commercio, si trattino tutti i soggetti secondo gli *standard* previsti ed il protocollo lo giustifichi (art. 30).

Il Regolamento prevede poi condizioni particolari di acquisizione del consenso per le sperimentazioni cliniche da operarsi su soggetti incapaci (art. 31), su minori (art. 32), su donne in gravidanza o allattamento (art. 33), oppure in situazioni di emergenza (art. 35), casi riguardanti specifiche cautele giustificate dalle condizioni di debolezza dei soggetti coinvolti.

Un'ottica «nazionale» deve prevalere invece per soggetti in servizio militare obbligato-

lesione del diritto al consenso informato, o meglio del diritto ad essere informati sulla direzione dell'attività medica sulla propria persona ed a consentirla, all'esito dell'informazione, prestando il consenso, che in tal modo risulta espresso sulla base della conoscenza da parte del paziente delle implicazioni, dei rischi e delle conseguenze dell'attività stessa e, quindi, esprime un atto di disposizione della propria persona in senso psico-fisico risalente ad una volontà del paziente consapevole. (*Omissis*) ... la circostanza che l'intervento medico non preceduto da acquisizione di consenso sia stato, in ipotesi, risolutivo della patologia che il paziente presenta non è idonea di per sé ad eliminare i danni conseguenza così individuati... È infatti palese che il beneficio tratto dall'esecuzione dell'intervento in queste ipotesi non *compensa* la perdita della possibilità di eseguirne uno meno demolitorio e nemmeno uno che, se eseguito da altri, avrebbe provocato meno sofferenza... Anche qualora l'intervento eseguito si riveli l'unico possibile, ... la verificazione del beneficio derivante dalla sua esecuzione in ogni caso non potrebbe in alcun modo compensare almeno la perdita della possibilità di scegliere di non sottoporsi all'intervento»; Cass. civ., 19 settembre 2014, n. 19731, *ibidem*, in cui «In tema di attività medico-chirurgica, il consenso informato va acquisito anche qualora la probabilità di verificazione dell'evento sia così scarsa da essere prossima al fortuito o, al contrario, sia così alta da rendere certo il suo accadimento, poiché la valutazione dei rischi appartiene al solo titolare del diritto esposto e il professionista o la struttura sanitaria non possono ometterle in base ad un mero calcolo statistico».

⁽²⁵⁾ Cfr. Cass. civ., 11 dicembre 2013, n. 27751, in *www.iusexplorer.it*; Cass. civ., 27 novembre 2013, n. 2347 in *Guida dir.*, 2014, 10, 72; Cass. civ., 31 luglio 2013, n. 18334, in *Ragiusan*, 2013, 351-352-353, 147, in cui «Il medico-chirurgo viene meno all'obbligo a suo carico in ordine all'ottenimento del cosiddetto consenso informato ove non fornisca al paziente, in modo completo ed esaustivo, tutte le informazioni scientificamente possibili sull'intervento chirurgico che intende eseguire e, soprattutto, sul bilancio rischi/vantaggi dell'intervento stesso...»; Cass. civ., 19 febbraio 2013, n. 4030, *ibidem*, 2013, 141.

⁽²⁶⁾ Secondo l'art. 2, comma 3, del presente Regolamento, si intende per sperimentazione clinica a basso livello di intervento: «una sperimentazione clinica che soddisfa tutte le seguenti condizioni: a) i medicinali sperimentali, ad esclusione dei placebo, sono autorizzati; b) in base al protocollo della sperimentazione clinica i) i medicinali sperimentali sono utilizzati in conformità alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio; o ii) l'impiego di medicinali sperimentali è basato su elementi di evidenza scientifica e supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati; e c) le procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive pongono solo rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato».

rio, in stato di detenzione, in residenze sanitarie assistenziali oppure per soggetti che non possano partecipare a sperimentazioni cliniche per una decisione giudiziale (art. 34).

D) La quarta condizione fa riferimento al rispetto del diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, al diritto alla vita privata e alla protezione dei dati personali. Sotto questo profilo la lettura appare semplice e immediata dal momento che qualsiasi sperimentazione deve rispettare i diritti fondamentali dell'individuo che lo caratterizzano in quanto tale.

E) La sperimentazione clinica deve aver preso in considerazione, e limitato il più possibile, dolore, paura, disagio e altri rischi prevedibili, valutati *a priori*, fissata una soglia di rischio e definito il grado di malessere possibile in un protocollo sottoposto a continue progressive verifiche.

F) L'assistenza medica deve essere garantita da un medico con adeguate qualifiche e competenze.

G) Il diritto all'informazione è garantito anche attraverso la previsione che al soggetto che presta il consenso informato, o al suo rappresentante, debba essere concesso avere la disponibilità al confronto con un organismo che fornisce ulteriori approfondimenti rispetto a quanto esplicito in sede di consenso.

H) Da ultimo è necessario che nessun soggetto abbia subito condizionamenti o forzature, tanto meno di natura economica, per partecipare alla sperimentazione clinica.

6. LO SVOLGIMENTO DELLA PROCEDURA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

Seguono norme concernenti le modalità di notifica dell'avvio della sperimentazione, dell'eventuale interruzione temporanea della stessa o della conclusione anticipata che può avvenire «a causa di un mutamento del rapporto rischi/benefici» ovvero a prescindere dalla valutazione di tale rapporto. Fondamentale in ogni caso appare la notifica «senza indebito ritardo» dell'interruzione temporanea o della conclusione anticipata (artt. 36-38) a ciascun Stato membro.

In questa sezione al centro dell'attenzione è la «sicurezza», in tutti i significati e risvolti che essa può assumere nell'ambito del documento, che risulta, sin dall'*incipit* del Regolamento, uno degli obiettivi principali da perseguire durante la sperimentazione. Innanzitutto la tutela della «sicurezza» nell'ambito della sperimentazione si esplica in un'attività di monitoraggio operata dallo sperimentatore che deve registrare e documentare ogni evento avverso o risultato anomalo di analisi di laboratorio e comunicarlo al promotore (artt. 40-59). Questi eventi avversi vanno segnalati all'Agenzia e inseriti, debitamente descritti, nella banca dati istituita *ad hoc* per le comunicazioni sulla sicurezza in modo che tutti gli Stati membri aderenti alla sperimentazione ne siano informati in tempi brevi e certi.

Vi è da sottolineare a questo proposito che per la comunicazione dallo sperimentatore al promotore è sufficiente anche solo il mero sospetto, non la certezza, che l'evento avverso sia stato determinato dal medicinale sperimentale (art. 41, ult. comma).

La «sicurezza» viene inoltre monitorata attraverso la garanzia di conformità della sperimentazione al protocollo e ai principi di buona pratica clinica attestati dalle linee guida e dagli *standard* di qualità in ottemperanza di ogni normativa in vigore nel diritto dell'Unione (art. 47).

La «sicurezza» passa anche dalla qualifica, formazione e adeguata esperienza delle persone che risultano direttamente coinvolte nella sperimentazione rispetto ai compiti che

vengono loro assegnati; sicuramente lo sperimentatore deve essere un medico in tal senso definito secondo le regole del proprio Stato membro, e idonea deve essere la struttura presso la quale viene condotta la sperimentazione.

La «sicurezza» è valutata anche attraverso la tracciabilità dei medicinali sperimentali che devono essere conservati o distrutti in modo appropriato e garantire l'affidabilità e robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica. Ogni grave violazione del Regolamento o del protocollo va segnalata dal promotore a tutti gli Stati interessati, così come tutti gli eventi inattesi, anche non necessariamente avversi.

Il Regolamento impone al promotore e allo sperimentatore di assumere «misure urgenti per la sicurezza» dei soggetti quando un evento inatteso incide in misura significativa sul rapporto rischio/beneficio che va costantemente monitorato (art. 54) e di darne notizia attraverso la notifica nel portale UE a tutti gli Stati membri interessati.

La «sicurezza» riguarda anche la *privacy* dei dati garantita nonostante la necessità di registrazione, elaborazione, gestione e conservazione delle informazioni sulla sperimentazione clinica in corso da parte dello sperimentatore (art. 56).

Il promotore e lo sperimentatore conservano ciascuno un fascicolo permanente della sperimentazione per almeno 25 anni, salvo la previsione di un termine più ampio nel diritto dell'Unione; gli stessi possono anche avere un contenuto differenziato secondo le diverse eventuali responsabilità dei due soggetti archiviatori.

7. SULLE REGOLE PER LA FABBRICAZIONE E IMPORTAZIONE DI MEDICINALI SPERIMENTALI E DI MEDICINALI AUSILIARI

Il Capo IX del Regolamento è dedicato esclusivamente alla fabbricazione e importazione di medicinali sperimentali e ausiliari.

Innanzitutto la definizione, importante per comprendere il senso delle presenti regole: medicinale «sperimentale» è quello sottoposto a sperimentazione oppure utilizzato come riferimento, incluso il placebo (ciò che viene somministrato ben sapendo che non ha alcun effetto curativo), nell'ambito della sperimentazione; medicinale «ausiliario» è quello utilizzato nell'ambito della sperimentazione, necessario in base al protocollo, ma non come medicinale sperimentale (art. 2, n. 5 e 8).

La fabbricazione e/o l'importazione di medicinali (sperimentali o ausiliari) necessita di un'autorizzazione che si può ottenere dimostrando di avere locali e attrezzature idonei e strutture di controllo adeguate a svolgere tale attività; oltre a disporre di «almeno» una risorsa umana qualificata tenuta a garantire che ciascun lotto di medicinali, fabbricati o importati, rispetti le regole previste e certifichi che i requisiti necessari sono presenti (art. 62).

Il Regolamento fa riferimento alle «buone prassi di fabbricazione» tali da garantire la qualità del medicinale, combinata con la funzione di tutela della sicurezza dei soggetti e della robustezza dei dati da accertare; ad una Commissione è affidato il «potere» di specificare linee guida relative alle prassi virtuose e modalità dettagliate di controllo e ispezione della qualità dei medicinali in relazione al progresso tecnologico e agli sviluppi normativi che si succedono negli Stati membri e nell'Unione (art. 63).

Il Regolamento stabilisce norme per l'etichettatura (artt. 66-70) che differiscono parzialmente a seconda della circostanza che si tratti di medicinali sperimentali o ausiliari «non autorizzati» o «autorizzati»: nel primo caso sul confezionamento interno ed esterno

devono essere indicate, chiaramente leggibili, informazioni per identificare «le persone da contattare o coinvolte nella sperimentazione», «la sperimentazione clinica», «il medicinale» e l'uso dello stesso; nel secondo caso si possono applicare le stesse regole dei medicinali non autorizzati, ovvero si rinvia alla disciplina prevista in altra Direttiva 2001/83/CE (titolo V).

8. IL RISARCIMENTO DEL DANNO

Le figure fondamentali di una sperimentazione clinica sono il/i promotore/i (*sponsor*) e lo sperimentatore che, da Regolamento, possono anche essere la stessa persona⁽²⁷⁾; anche se il promotore delega alcuni dei suoi compiti ad altri soggetti, egli ne rimane comunque sempre responsabile sia verso i soggetti partecipanti alla sperimentazione, sia verso la collettività in relazione ai risultati ottenuti.

La presenza di più promotori fa presumere la corresponsabilità di tutti a meno che con una convenzione specifica, stipulata in forma scritta, i soggetti abbiano convenuto accordi diversi.

Importante che vi sia un referente del promotore della sperimentazione nell'Unione.

In ogni caso la responsabilità civile e penale resta in capo al promotore, allo sperimentatore e/o alle persone cui il promotore ha delegato talune attività (art. 75).

La questione relativa all'eventuale risarcimento del danno (art. 76) è assai delicata, poiché l'incertezza della sperimentazione clinica, dei risvolti che da essa possono nascere in relazione alla salute dei soggetti che vi partecipano, nonché le ampie tutele della sicurezza richieste per l'intera durata del procedimento, accanto ai risultati che potrebbero naturalmente interessare i finanziatori della sperimentazione, consentono chiaramente di percepire quanti aspetti di responsabilità possano manifestarsi durante una sperimentazione clinica.

Il Regolamento precisa che è fatto salvo il diritto nazionale e dell'Unione in merito alla responsabilità civile e penale di un promotore o di uno sperimentatore (art. 95).

Il tema del risarcimento del danno è pertanto centrale e bifocale: da un lato sono gli Stati membri a dover approntare un sistema di risarcimento del danno che garantisca il soggetto che partecipi alla sperimentazione da condurre sul proprio territorio; il Regolamento prevede che tale finalità possa essere raggiunta con diverse forme di garanzia come l'assicurazione o forme analoghe; dall'altro lato dovere del promotore e dello sperimentatore è regolarizzare la propria posizione rispetto al sistema previsto nello Stato in cui operano, a meno che la tipologia di sperimentazione clinica a basso livello di intervento e i potenziali danni che ogni soggetto possa subire non siano già coperti dal sistema di risarcimento del danno ordinariamente applicabile (art. 76).

In tal senso pare di capire che in caso di evento avverso non coperto da un'assicurazione prevista dal promotore e/o dallo sperimentatore, debba essere lo Stato membro a coprire i danni con diritto di rivalsa (anche ai sensi del successivo articolo 95) sui soggetti inadem-

⁽²⁷⁾ Ancora una volta l'art. 2 dedicato alle definizioni, viene in aiuto: «...14) *promotore*: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo finanziamento; 15) *sperimentatore*: una persona responsabile della conduzione di una sperimentazione clinica presso un sito di sperimentazione clinica; 16) *sperimentatore principale*: uno sperimentatore che guida, in qualità di responsabile, un gruppo di sperimentatori incaricato di condurre una sperimentazione clinica in un determinato sito; ... ».

pienti, un po' come il meccanismo che opera, sul nostro territorio con il Fondo per le vittime della strada.

Il rinvio poi al diritto interno per quanto riguarda la responsabilità del promotore e/o dello sperimentatore, ci consente di fare un approfondimento sulle regole di trattamento individuate da giurisprudenza e legislatore in caso di responsabilità per danno da farmaci ⁽²⁸⁾.

La dottrina più attenta ha osservato che, spesso, singolarmente gli strumenti a disposizione del diritto non risultano così efficaci, per cui, in base al soggetto nei confronti del quale il soggetto debole (sperimentato) deve avanzare le proprie pretese, si individua lo strumento che pare più idoneo a garantire il diritto alla salute e all'integrità psico-fisica da danni derivati dalla sperimentazione avviata.

Gli strumenti a tutela dei soggetti partecipanti a una sperimentazione clinica appartenono a diverse categorie ed operano a diversi livelli come emerge da quanto segue.

A) Si parte dall'identificazione della sperimentazione con l'esercizio di un'attività pericolosa (*ex art. 2050 c.c.*) per l'uso di un prodotto pericoloso con la conseguenza che si prospetta un'ipotesi di « responsabilità oggettiva », in cui il soggetto che esercita tale attività, per evitare qualsiasi responsabilità, deve provare di aver adottato ogni misura utile per evitare il verificarsi del danno secondo le conoscenze al tempo di insorgenza della malattia, potenzialmente anche successivo rispetto all'espletamento dell'attività pericolosa ⁽²⁹⁾. In questa circostanza una serie di soggetti, fra i quali il Comitato etico, i medici, la struttura sanitaria in cui si svolge la sperimentazione e lo *sponsor*, avrà l'onere di provare di aver adottato tutte le misure idonee e temporalmente conosciute per evitare il danno, in una sorta di inversione dell'onere probatorio, dovuto all'applicazione del modello di responsabilità speciale rispetto al modello tradizionale di cui all'art. 2043.

L'applicazione di questa normativa salva il paziente-consumatore dal veder esonerato il/i responsabile/i in caso di evoluzione della conoscenza e della tecnica rispetto al momento di commercializzazione del prodotto difettoso.

Un'alternativa al ricorso alla responsabilità per esercizio di attività pericolosa potrebbe essere l'applicazione della normativa su responsabilità da prodotto difettoso che ben potrebbe comprendere un medicinale dannoso. In verità l'applicazione di quest'ultima legge risulterebbe meno favorevole per il soggetto c.d. debole, poiché la responsabilità da prodotto difettoso ha natura « presunta » e non « oggettiva », potendosi prescindere pertanto dall'accertamento della colpevolezza del produttore (elemento soggettivo), ma non anche dalla dimostrazione dell'esistenza di un difetto del prodotto (elemento oggettivo) e del relativo nesso di causalità fra difetto e danno, che in caso del soggetto partecipante alla

⁽²⁸⁾ Su questo punto interessante QUERCI, *Responsabilità per danno da farmaci: quali rimedi a tutela della salute*, in *Danno resp.* 2012, 353 ss.

⁽²⁹⁾ Di recente v. Cass. civ., 14 maggio 2014, n. 10425, in *www.iusexplorer.it*: « In tema di responsabilità dell'imprenditore *ex art. 2087 c.c.*, qualora sia accertato che il danno è stato causato dalla nocività dell'attività lavorativa per esposizione all'amianto, è onere del datore di lavoro provare di avere adottato, pur in difetto di una specifica disposizione preventiva, le misure generiche di prudenza necessarie alla tutela della salute dal rischio espositivo secondo le conoscenze del tempo di insorgenza della malattia, escludendo l'esposizione della sostanza pericolosa, anche se ciò imponga la modifica dell'attività dei lavoratori, assumendo in caso contrario a proprio carico il rischio di eventuali tecnopatie »; Cass. civ., 18 maggio 2015, n. 10131, in *www.dirittoegustizia.it*.

sperimentazione potrebbe rappresentare una grande, talvolta insormontabile, difficoltà⁽³⁰⁾.

L'applicazione della normativa su responsabilità da prodotto difettoso implicherebbe inoltre la valutazione del c.d. «rischio da sviluppo» definito nell'art. 6, lett. e), d.P.R. n. 224/88 (oggi art. 118, lett. e, cod. cons.), con il conseguente esonero da responsabilità del produttore quando «lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche, al momento in cui il produttore ha messo in circolazione il prodotto, non permetteva ancora di considerare il prodotto come difettoso»⁽³¹⁾.

B) Da un punto di vista strettamente privatistico, è generalmente lo schema dell'appalto di servizi che governa una sperimentazione⁽³²⁾, in cui lo *sponsor* (promotore) acquista il ruolo di committente, mentre lo sperimentatore (ente) agisce come appaltatore, volto ad organizzare, gestire e realizzare una serie complessa di attività che compongono la sperimentazione; in tale contesto si può generare una responsabilità di tipo contrattuale ascrivibile per inadempimento a ciascuno dei due soggetti in conseguenza del loro operato.

All'inadempimento di obblighi assunti per l'espletamento della procedura di sperimentazione secondo le regole generali e quelle convenute specificamente cui le parti contraenti dovranno rispondere, si può aggiungere un eventuale risarcimento del danno relativo a quanto dalla sperimentazione possa derivare al «terzo-paziente» partecipante che, per «contatto sociale», ha relazione diretta con lo sperimentatore e indiretta con lo *sponsor*/promotore.

Preso atto del consenso informato prestato nonché del contenuto delle informazioni rese al paziente, il mancato rispetto degli obblighi assunti da parte dello sperimentatore o del promotore che cagionino danni in capo al terzo nell'ambito della sperimentazione, determina una responsabilità di tipo contrattuale in base alla quale il paziente danneggiato dovrà dimostrare il contatto sociale e l'aggravamento della patologia o l'insorgenza di una

⁽³⁰⁾ Cfr. Cass. civ., 28 luglio 2015, n. 15851, in *www.iusexplorer.it*; Cass. civ., 29 maggio 2013, n. 13458, in *Giust. civ.*, 2013, I, 1979, in cui la S.C. chiarisce che il soggetto tutelato è l'utilizzatore del prodotto difettoso, quindi legittimato ad agire è il soggetto che si sia trovato esposto, anche casualmente, al rischio derivante dal prodotto difettoso; la giurisprudenza precisa inoltre che il difetto del prodotto deve rendere il prodotto insicuro rispetto agli *standard* di sicurezza imposti dalle norme in materia; in dottrina v. STELLA, *La responsabilità del produttore per danno da prodotto difettoso nel nuovo Codice del consumo*, in questa *Rivista*, 2006, 1589 ss.; per un approfondimento del concetto di «produttore» in tutte le sue possibili declinazioni v. CARNEVALI, «Produttore» e responsabilità per danno da prodotto difettoso nel codice del consumo, *ivi*, 2009, 1938 ss.

⁽³¹⁾ Sul punto v. Trib. Sassari, 12 luglio 2012, in *Rass. dir. farm.*, 2012, 1185; e in questa *Rivista*, 2012, 2067, in cui pur riconoscendo i giudici di merito che «In applicazione del c.d. rischio di sviluppo la condotta del produttore va valutata muovendo dalla oggettiva conoscenza del difetto in base al più avanzato livello della tecnica e della scienza combinato con quello della accessibilità a tale conoscenza», e statuisce che «La responsabilità del produttore del farmaco difettoso rientra nell'alveo della responsabilità extracontrattuale del produttore disciplinata dal d.P.R. n. 224/1988 (applicabile alla fattispecie in esame *ratione temporis*) e per l'effetto del d.lgs. n. 206/2005, quale disciplina speciale rispetto all'art. 2050 c.c., non essendo consentito il cumulo di due azioni extracontrattuali ai fini risarcitori», con ampi riferimenti bibliografici.

⁽³²⁾ Tale classificazione è ripresa dalla dottrina MASSIMINO, *I contratti di sperimentazione clinica*, in *Contratti*, 2000, 183 ss.: «...nonostante la singola prestazione di ciascun medico coinvolto sia classificabile come una prestazione d'opera intellettuale, la sperimentazione nel suo complesso è inquadrabile nell'appalto, perché le molteplici prestazioni — terapeutiche e non — svolte nella struttura sanitaria vengono coordinate ed idealmente ricondotte ad unità secondo uno stesso progetto (il protocollo clinico), ed attuate in un contesto operativo omogeneo (il centro o i diversi centri clinici interessati) al fine di realizzare il servizio commissionato dallo *sponsor*»; KLESTA, *Ricerca e sperimentazione in campo clinico e farmacologico*, in *Trattato di biodiritto* diretto da Rodotà-Zatti, *Le responsabilità in medicina*, a cura di BELVEDERE-RIONDATO, Milano, 2011, 567 ss.

patologia, allegare l'inadempimento che astrattamente risulta idoneo a provocare il danno, restando in capo allo sperimentatore o al promotore o agli altri soggetti coinvolti nella sperimentazione, dimostrare l'inesistenza dell'inadempimento qualificato ovvero la mancanza di rilevanza eziologica dello stesso rispetto al danno subito ⁽³³⁾.

In questo quadro complesso, si registra una rilevante differenza fra il caso in cui il danno si manifesti per un'attività predisposta nel protocollo e in attuazione dello stesso, e il caso di un'attività dannosa, per negligenza o imprudenza o imperizia del personale sanitario, da inosservanza del protocollo clinico di sperimentazione.

Le responsabilità appaiono rispettivamente diverse: se l'errore si registra durante la fase di sviluppo del protocollo di sperimentazione a risponderne dovrà essere il promotore/committente, magari in solido con la struttura o con il medico che, se avesse esercitato la propria attività con la diligenza professionale richiesta in quel settore, avrebbe potuto rilevare la criticità generatrice di danno.

Al contrario se si sono compiute, durante la sperimentazione, attività che hanno determinato una deviazione dal protocollo, allora i singoli e/o la struttura sanitaria risponderanno dei danni prodotti ai pazienti.

C) Da ultimo resta a disposizione quale strumento di tutela del soggetto che partecipa alla sperimentazione l'assicurazione da responsabilità civile, la cui utilità al fine di garantire l'incolumità delle persone aderenti e partecipanti alla sperimentazione era apparsa sin dalle prime trattazioni della materia in esame.

Il ricorso allo strumento assicurativo all'inizio risultò oggetto di una normativa un poco confusa e poco precisa nei suoi confini, tanto che parte della dottrina si è domandata se si trattasse di un'assicurazione ordinaria per la responsabilità civile dei soggetti promotori e sperimentatori, ovvero si dovesse configurare come un'assicurazione per conto altrui secondo il modello contrattuale contenuto nell'art. 1891 c.c. ⁽³⁴⁾.

La qualificazione del contratto con il rispettivo inquadramento normativo si fonda sul ruolo ricoperto dai soggetti interessati, nel senso che tre sono i soggetti coinvolti nella contrattazione: da un lato la compagnia assicurativa, dall'altro lo stipulante e l'assicurato; se stipulante e assicurato sono qualità e ruoli di un solo soggetto poiché lo stipulante copre con il contratto un proprio interesse esposto al rischio, allora il modello è quello tradizionale dell'assicurazione per conto proprio; se invece il contraente è soggetto diverso dall'assicurato poiché non è il titolare dell'interesse coperto dalla garanzia, allora si tratta di assicurazione per conto altrui ⁽³⁵⁾.

Quest'operazione interpretativa va in ogni caso completata attraverso l'accertamento

⁽³³⁾ In questo senso la giurisprudenza italiana è ormai da alcuni anni consolidata: v. di recente nella giurisprudenza di merito Trib. Bari, 1° ottobre 2015, n. 4130, in *www.iusexplorer.it*; Trib. Milano, 25 marzo 2015, n. 3881, *ibidem*; per la giurisprudenza di legittimità Cass. civ., 26 marzo 2015, n. 6102, in *Guida dir.*, 2015, 22, 59; Cass. civ., 20 marzo 2015, n. 5590, *ibidem*, 55.

⁽³⁴⁾ Per un commento di tale normativa si veda BUGIOLACCHI, *L'assicurazione obbligatoria della r.c. da sperimentazione clinica dopo il d.m. 14 luglio 2009*, in questa *Rivista*, 2010, 1434 ss.; GIUDICI, *Sperimentazioni cliniche e polizze assicurative: note comparative con la disciplina svizzera*, in *Dir. comm. internaz.*, 2010, 493 ss.

⁽³⁵⁾ Cfr. Cass. civ., 12 marzo 2015, n. 4936, in *www.iusexplorer.it*; VILLA, *La polizza di secondo rischio deve avere il medesimo oggetto di quella a primo rischio*, in *www.dirittoegiustizia.it*.

della comune volontà delle parti ⁽³⁶⁾ operata anche in forza dell'individuazione dell'interesse alla copertura assicurativa, all'assicurazione e del rischio coperto dal contratto ⁽³⁷⁾.

Cercando di ricostruire questi elementi nella fattispecie della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano, lo *sponsor*/promotore è il soggetto stipulante che intende, con la conclusione del contratto di assicurazione, ripararsi dal proprio rischio di dover risarcire i danni ai terzi volontari partecipanti alla sperimentazione; è il soggetto che, in caso di avveramento del rischio assicurato, dovrebbe risarcire il danno per la lesione di un diritto al benessere o salute del terzo volontario nella sperimentazione; è colui che risulterebbe comunque responsabile, anche in presenza di uno sperimentatore semplice esecutore del protocollo di sperimentazione, proposto dal promotore; a conferma di tale impostazione il fatto che nella legislazione successiva il promotore è il soggetto «obbligato» a stipulare l'assicurazione che opera in tutti i casi tranne quello in cui lo sperimentatore abbia agito con negligenza, imprudenza o imperizia, cioè colposamente.

In caso di assicurazione per conto altrui il contraente non assicura un proprio rischio, ma di altro soggetto che risulterà, come assicurato, l'unico a poter rivendicare il risarcimento (art. 1891 c.c.) anche se risulta chiaro che lo stipulante deve comunque ⁽³⁸⁾ avere un interesse meritevole di tutela, ma esso è autonomo e distinto da quello assicurato.

In verità noi riteniamo che in caso di sperimentazione clinica il promotore/*sponsor* assicuri tutti i rischi di cui dovrebbe rispondere con il proprio patrimonio e come tale appare più confacente alla fattispecie il modello ordinario di assicurazione contro i danni, anche se il diverso modello dell'assicurazione per conto altrui può assumere rilevanza se in polizza sia dedotto direttamente come bene protetto dal rischio la salute e il benessere dei partecipanti alla sperimentazione e non la responsabilità per eventuali danni ⁽³⁹⁾.

L'obbligatorietà della assicurazione comprende dal 1998 ⁽⁴⁰⁾ anche un obbligo imposto al Comitato etico di verificare l'esistenza di una idonea copertura assicurativa dei soggetti coinvolti in una sperimentazione, iniziando così a delinearci più chiaramente i confini del danno risarcibile, più ampi rispetto al passato, poiché inclusivi di ogni tipologia di danno subito dal paziente, ma offuscandosi la sfera della responsabilità soggettiva, risultando coperto espressamente il solo operare dello sperimentatore e non di tutti i soggetti coinvolti a diverso titolo e con diversi ruoli nella sperimentazione.

Si succedono la previsione di cui alla Direttiva 2001/20/CE, recepita nel nostro ordinamento con d.lgs. 24 giugno 2003, n. 211, e d.m. 14 luglio 2009 (in vigore dal 14 aprile 2010) emanato in attuazione del d.lgs. n. 211/2003, riguardante «Requisiti minimi per le polizze

⁽³⁶⁾ Così afferma anche di recente Cass. civ., 10 ottobre 2014, n. 21412, in *Guida dir.*, 2015, 3, 34.

⁽³⁷⁾ Cfr. DE LUCA, *Interesse alla copertura assicurativa, interesse all'assicurazione e cessazione del rischio. Note a margine dell'assicurazione sull'incendio della cosa ipotecata a garanzia di un mutuo ipotecario estinto anticipatamente*, in *Banca borsa tit. cred.*, 2009, 663, nota critica a Giud. Pace Genova, 23 gennaio 2009.

⁽³⁸⁾ Cfr. Cass. civ., 4 maggio 2005, n. 9284, con nota di FARSACI, *Esegesi letterale delle polizze assicurative e interesse nell'assicurazione per conto altrui*, in *Giust. civ.*, 2006, 2885 ss.

⁽³⁹⁾ V. LA TORRE, *Un chiarimento sull'assicurazione per conto altrui (art. 1891 c.c.)*, in *Giust. civ.*, 2002, 895 ss.

⁽⁴⁰⁾ Negli allegati al testo del d.m. 27 aprile 1992, poi abrogati con successivo d.m. 15 luglio 1997, si introduce l'obbligatorietà come qualità dello strumento assicurativo necessario, successivamente il d.m. 18 marzo 1998 - Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati etici.

assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali»⁽⁴¹⁾.

Senza entrare troppo nello specifico (non è questa la sede opportuna) dal momento che il nuovo Regolamento, in tema di assicurazione del rischio da sperimentazione, rinvia alla disciplina degli Stati membri purché «garantiscono l'esistenza di sistemi di risarcimento dei danni subiti da un soggetto a causa della partecipazione a una sperimentazione clinica condotta nel loro territorio sotto forma di assicurazione, garanzia o di meccanismi analoghi...», pare plausibile che, sino a quando non si verificheranno vere e proprie antinomie fra il decreto ministeriale in essere che stabilisce i requisiti minimi delle polizze per la sperimentazione e l'applicazione del contenuto del Regolamento, tale normativa resterà applicabile.

Si tratta allora di tenere in considerazione che in Italia i soggetti coinvolti nella sperimentazione, promotore e sperimentatore, devono essere coperti da un'assicurazione obbligatoria, stipulata dal promotore, che copra i danni «involontariamente cagionati in conseguenza di un fatto accidentale e/o imputabili a negligenza, imprudenza o imperizia»; ai soggetti/pazienti basterà dimostrare di avere partecipato alla sperimentazione per ottenere il risarcimento di tutti i danni alla salute o biologici che si manifestino entro 24 mesi dalla fine della sperimentazione con la possibilità di richiedere il risarcimento entro 36 mesi dalla conclusione della stessa⁽⁴²⁾.

9. VIGILANZA E ISPEZIONI DEGLI STATI MEMBRI E CONTROLLI DELL'UNIONE

Il Regolamento prevede che ogni Stato membro partecipante alla sperimentazione, possa attivare controlli (art. 77) e/o ispezioni (art. 78) sul proprio territorio o su quello di un altro Stato, dandone adeguata informazione agli altri Stati membri, alla Commissione e all'Agenzia, mediante il portale UE, circa il rispetto delle norme contenute nel Regolamento; la Commissione, a sua volta, può effettuare controlli al fine di verificare la corretta vigilanza operata dagli Stati membri sulla conformità delle pratiche di sperimentazione al Regolamento, elaborando, per ciascun controllo operato, una relazione sui risultati ed eventualmente fare delle «raccomandazioni» agli Stati membri che rende note sul portale UE (art. 79).

Per quanto riguarda il regime sanzionatorio, ogni Stato membro è libero di adottare tutte le misure necessarie per garantire l'efficacia ed il rispetto del Regolamento, nonché l'effettiva applicazione delle relative sanzioni che devono essere «efficaci, proporzionate e dissuasive» (art. 94, comma 1) soprattutto rispetto al mancato inserimento delle informazioni dovute sul portale UE e in merito alla garanzia di sicurezza della sperimentazione.

Una delle grandi novità del presente Regolamento consiste nell'introduzione del portale UE (art. 80) e della banca dati UE (art. 81) che rappresentano una nuova infrastruttura informatica che consentirà una contestuale condivisione di risultati, conoscenza di criticità in essere, impreviste, concentrazione di attività amministrative e non solo che consentano di evitare dispersione di lavoro inutilmente ripetitivo; una banca dati pubblica, accessibile al pubblico, tranne per specifici casi che giustifichino la riservatezza (ex art. 81, comma 4) e

⁽⁴¹⁾ Per un esaustivo esame sia della normativa precedente alla Direttiva 2001/20/CE durante la vigenza del d.lgs. n. 211/2003 e del d.m. 14 luglio 2009, si veda BUGIOLACCHI, *op. cit.*, 1438-1456; cfr. MOLINTERNI, *Rischio ed assicurazione nell'attività sanitaria*, in *Trattato di biodiritto* diretto da Rodotà-Zatti, *Le responsabilità in medicina*, a cura di BELVEDERE-RIONDATO, cit., vol. IV, parte V, cap. 1, 705-708.

⁽⁴²⁾ Il tema dell'operatività delle clausole *claims made* è approfondito in BUGIOLACCHI, *op. cit.*, 1451 s.

naturalmente esclusi i dati personali dei soggetti partecipanti alla sperimentazione, disponibile in tutte le lingue ufficiali dell'Unione, in modo da renderne semplice la consultazione, al fine di garantire piena cooperazione e collaborazione fra gli Stati membri.

Nelle disposizioni varie che chiudono il Regolamento si deve sottolineare la disposizione (art. 90) che fa salvo il diritto nazionale di qualsiasi Stato membro che «vieti o limiti l'utilizzo di tipi specifici di cellule umane o animali oppure la vendita, la fornitura o l'uso di medicinali che contengono, consistono in o derivano da tali cellule, oppure di medicinali a fini abortivi o di medicinali contenenti sostanze stupefacenti...»; un divieto assoluto è previsto per «sperimentazioni cliniche di terapia genica che portino a modifiche dell'identità genetica del soggetto».

Il Regolamento prevede (art. 92) altresì che non possano essere messe a carico del soggetto partecipante alla sperimentazione i costi dei medicinali sperimentali, di quelli ausiliari e dei dispositivi medici utilizzati per la somministrazione dei farmaci durante la sperimentazione «salvo quanto altrimenti disposto dal diritto dello Stato membro interessato»: per quanto riguarda il nostro Paese, essendo l'Italia uno dei pochi sistemi di assistenza sanitaria universale, è facilmente prevedibile che tali somministrazioni avverranno gratuitamente nel rispetto dell'allocazione delle risorse economiche disponibili per il settore della sanità nell'anno di competenza.

Da ultimo, utile sapere che ogni cinque anni, a decorrere dalla data di applicazione del Regolamento (artt. 97-99), la Commissione, che ha la delega ad adottare atti in relazione al presente provvedimento normativo, deve trasmettere una relazione sull'applicazione del Regolamento al fine di verificarne l'impatto sul progresso scientifico e tecnologico nonché sulle informazioni relative alle diverse sperimentazioni condotte negli Stati dell'Unione nel periodo considerato e per consentire una valutazione sulle misure da adottare per mantenere la competitività nella ricerca clinica in Europa, suggerendo, se del caso, modifiche normative per raggiungere gli obiettivi prefissi dal Regolamento nell'Unione.

10. CONCLUSIONI

Con l'entrata in vigore del nuovo Regolamento UE per le sperimentazioni cliniche pare essersi intrapresa la via giusta, idonea a correggere il *trend* negativo che negli ultimi anni aveva determinato una sensibile diminuzione del numero di sperimentazioni attivate sul territorio europeo, rendendo così il Vecchio Continente meno competitivo.

In realtà la trasparenza attesa dalla nuova informatizzazione dei dati con l'introduzione dell'unico portale UE in cui pubblicare tutti i risultati, positivi e negativi, della sperimentazione, rende gli stessi più «robusti» perché maggiormente condivisi ed aiuta a superare quella inevitabile situazione di conflitto di interessi che si manifesta allorché il capitale privato si interfaccia con il pubblico, in questo periodo con scarse risorse economiche, per attivare le sperimentazioni⁽⁴³⁾.

Per un giudizio definitivo si dovrà, a nostro parere, attendere il primo quinquennio di applicazione delle norme del nuovo Regolamento opportunamente valutato in base alla relazione della competente Commissione UE.

⁽⁴³⁾ Cfr. sul conflitto di interessi Ricci, *La "visibilità" del conflitto d'interesse nella sperimentazione farmaceutica*, in *Riv. it. med. leg.*, 2015, 421 ss.

