



Sperimentazioni cliniche. Oramai alle porte l'entrata in vigore del nuovo Regolamento 536/2014

📅 13/01/2022

📖 DIRITTO EUROPEO E DELLA CONCORRENZA, FARMACEUTICO E LIFE SCIENCES, PROSPETTIVE

Roberto A. Jacchia
Marco Stillo

In data 31 gennaio 2022 il Regolamento 536/2014¹ entrerà in vigore rimpiazzando la precedente Direttiva 2001/20/CE² ed armonizzando i processi di presentazione, valutazione e supervisione delle sperimentazioni cliniche in tutta l'Unione.

Il nuovo Regolamento trova la sua *ratio* principale nella constatazione che un approccio armonizzato alla

regolamentazione delle sperimentazioni cliniche perseguito dalla Direttiva 2001/20/CE è stato raggiunto solo in parte, con conseguenti difficoltà nella conduzione di sperimentazioni parallele in diversi Stati Membri.

Benché, infatti, la Direttiva si proponesse di garantire la sicurezza e i diritti dei soggetti coinvolti e l'affidabilità e la robustezza dei dati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche, essa era stata considerata dagli *stakeholders* uno dei fattori responsabili della contrazione della

¹ Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE, GUUE L 158 del 27.05.2014.

² 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, GUUE L 121 del 01.05.2001.



capacità dell'Unione di attrarre la ricerca orientata al paziente e gli studi affini, riducendo conseguentemente la competitività europea nel campo della ricerca clinica ed impattando negativamente sullo sviluppo di trattamenti e medicinali nuovi e innovativi. Poiché in futuro, pertanto, le sperimentazioni cliniche saranno orientate verso popolazioni di pazienti sempre più specifiche, rendendo perciò necessario il coinvolgimento del maggior numero di Stati Membri possibile, al fine di semplificare le procedure ed evitarne la moltiplicazione, il nuovo Regolamento instaura una architettura regolatoria unica estesa a tutti gli Stati Membri interessati, mediante un unico portale.

Più particolarmente, il Regolamento introduce un nuovo sistema informativo per le sperimentazioni cliniche (*Clinical Trials Information System*, CTIS), il cui lungo processo di sviluppo è alla fonte dei continui rinvii dell'entrata in vigore del Regolamento stesso (originariamente prevista per il 2016 e poi posticipata di anno in anno a causa delle difficoltà tecniche nella predisposizione dei sistemi del CTIS). Il CTIS si compone di un portale e di una banca dati istituiti e gestiti dall'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA): mentre il portale funge da unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche³, la banca dati, che identifica ciascuna sperimentazione con un numero di identificazione unico, sarà accessibile al

pubblico a meno che una parte o tutti i dati e le informazioni in essa contenute ne giustifichino la riservatezza. Il nuovo sistema CTIS consentirà alle autorità nazionali di cooperare all'applicazione del Regolamento e di effettuare ricerche di specifiche sperimentazioni cliniche, facilitando la comunicazione tra sperimentatori e promotori e consentendo loro di accedere a precedenti domande di autorizzazione di specifiche sperimentazioni e loro modifiche secondo criteri di massima trasparenza possibile e rafforzamento della collaborazione, dello scambio di informazioni e dei processi decisionali tra gli Stati Membri ed al loro interno.

Ancorché l'autorizzazione e la supervisione delle sperimentazioni cliniche ricada nella responsabilità degli Stati Membri, il Regolamento introduce una procedura armonizzata per la valutazione delle domande, suddivisa in due parti. Più particolarmente, per ottenere un'autorizzazione il promotore deve presentare un fascicolo di domanda agli Stati Membri interessati in cui intende condurre la sperimentazione mediante il CTIS, proponendo tra di essi uno Stato relatore⁴. Entro dieci giorni dalla presentazione del fascicolo di domanda, lo Stato relatore la convalida tenuto conto delle osservazioni espresse dagli altri Stati Membri interessati, oltre che, tra le altre cose, i) dell'appartenenza o meno della sperimentazione alla categoria delle c.d. "sperimentazioni cliniche a basso livello di intervento"⁵, ii) della conformità alle disposizioni relative

³ L'articolo 80 del Regolamento 536/2014, intitolato "Portale UE", dispone: "... L'Agenzia, in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione, istituisce e gestisce un portale a livello di Unione che funge da unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche in conformità al presente regolamento. Il portale UE è di livello tecnico avanzato e di facile uso, e consente di evitare lavoro non necessario. I dati e le informazioni presentati mediante il portale UE sono conservati nella banca dati UE...".

⁴ Si veda l'articolo 5 del Regolamento 536/2014, intitolato "Presentazione di una domanda".

⁵ L'articolo 2 del Regolamento 536/2014, intitolato "Definizioni", al paragrafo 2 punto 3 dispone: "... Ai fini del presente regolamento si applicano inoltre le seguenti definizioni: (...)

3) «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

alla protezione dei soggetti coinvolti e dei loro diritti, e al loro consenso informato, e iii) della completezza e dell'adeguatezza del *dossier* per lo sperimentatore⁶. Dopodiché, mediante il portale unico lo Stato relatore comunica al promotore se la sperimentazione per la quale è stata presentata domanda di autorizzazione rientri nell'ambito di applicazione del Regolamento e se il fascicolo di domanda sia completo in conformità all'Allegato I dello stesso. Entro quarantacinque giorni dalla data di convalida della domanda di autorizzazione ed in relazione al proprio territorio, invece, ciascuno Stato Membro interessato valuta la domanda per quanto riguarda, tra le altre cose, la conformità ai requisiti in materia di consenso informato, delle modalità di retribuzione o indennizzo degli sperimentatori e dei soggetti coinvolti nonché di quelle di arruolamento di questi ultimi, presentando tale valutazione al promotore attraverso il CTIS⁷.

La necessità di un'unica presentazione e di un'unica approvazione valida in tutta l'Unione per la prima parte della valutazione delle domande di autorizzazione semplificherà considerevolmente l'intero processo. La designazione di un unico Stato Membro relatore la cui valutazione e decisione siano valide in tutti gli altri Stati Membri,

tuttavia, potrebbe portare gli *sponsor* a preferire alcuni Stati rispetto ad altri, gravandoli di maggiori oneri a livello burocratico ed economico.

Il Regolamento interviene anche in materia di sicurezza dei partecipanti, sotto diversi aspetti.

In primo luogo, si prevede la necessità, per tutte le sperimentazioni cliniche, di un vaglio preventivo ad opera di un comitato etico in conformità alla legislazione dello Stato Membro interessato, cui spetta il compito di garantire l'allineamento tra la tempistica e le procedure di revisione da parte del comitato etico e quelle di valutazione della domanda di autorizzazione⁸.

In secondo luogo, si precisano ulteriormente le condizioni da soddisfare per la conduzione di una sperimentazione clinica. Nello specifico, quest'ultima è consentita solo se, tra le altre cose, i) i benefici previsti, per i soggetti o la salute pubblica, giustificano i rischi e gli inconvenienti prevedibili, ii) il soggetto o, qualora non sia in grado di farlo lui stesso, il suo rappresentante legale, abbia fornito il proprio consenso informato, iii) la sperimentazione clinica è stata progettata in modo tale da causare nella minima misura possibile dolore, disagio, paura ed altri rischi prevedibili per il soggetto, iv) è garantito il rispetto

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...".

⁶ Si veda l'articolo 6 del Regolamento 536/2014, intitolato "Relazione di valutazione — Aspetti compresi nella parte I".

⁷ Si veda l'articolo 7 del Regolamento 536/2014, intitolato "Relazione di valutazione — Aspetti compresi nella parte II".

⁸ L'articolo 4 del Regolamento 536/2014, intitolato "Autorizzazione preventiva", dispone: "... Una sperimentazione clinica è soggetta a una revisione scientifica ed etica e deve essere autorizzata secondo quanto previsto dal presente regolamento.

La revisione etica è realizzata da un comitato etico conformemente al diritto dello Stato membro interessato. La revisione da parte del comitato etico indipendente può comprendere, per ciascuno Stato membro interessato, a seconda dei casi, aspetti trattati nella parte I della relazione di valutazione per l'autorizzazione di una sperimentazione clinica di cui all'articolo 6 e alla parte II di tale relazione di valutazione ai sensi dell'articolo 7.

Gli Stati membri garantiscono l'allineamento tra la tempistica e le procedure per la revisione da parte del comitato etico con la tempistica e le procedure per la valutazione della domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica di cui al presente regolamento...".



dei diritti all'integrità fisica e mentale dei soggetti, alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano, e v) i soggetti non hanno subito alcun indebito condizionamento per venire indotti a partecipare alla sperimentazione⁹.

In terzo luogo, il Regolamento dedica un apposito articolo al consenso informato, stabilendo che esso deve essere scritto, datato e firmato dalla persona che tiene il colloquio e dal soggetto o, qualora questi non sia in grado di fornirlo, dal suo rappresentante legale, ai quali è concesso un periodo di tempo adeguato per soppesare la decisione di partecipare

alla sperimentazione o meno. Se il soggetto, inoltre, non è in grado di scrivere, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi, alla presenza di almeno un testimone imparziale, che appone la propria firma e la data sul documento di consenso informato¹⁰. Il requisito del consenso informato ai sensi del Regolamento, tuttavia, non deve essere confuso con il consenso come base giuridica per il trattamento dei dati personali conformemente al regolamento generale sulla protezione dei dati (*General Data Protection Regulation*, GDPR)¹¹. Il consenso informato nell'ambito delle sperimentazioni cliniche,

⁹ L'articolo 28 del Regolamento 536/2014, intitolato "Disposizioni generali", al paragrafo 1 dispone: "... La conduzione di una sperimentazione clinica è consentita esclusivamente se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

- a) 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;
- b) i soggetti o, qualora un soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato è stato informato conformemente all'articolo 29, paragrafi da 2 a 6;
- c) i soggetti o, qualora un soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato ha fornito il proprio consenso informato conformemente all'articolo 29, paragrafi 1, 7 e 8;
- d) sono rispettati il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti, il diritto alla vita privata e alla protezione dei dati che li riguardano in conformità della direttiva 95/46/CE;
- e) la sperimentazione clinica è stata disegnata in modo da causare nella minor misura possibile dolore, disagio, paura e altri rischi prevedibili per il soggetto e sia la soglia del rischio che il grado di malessere sono definiti espressamente nel protocollo e sono oggetto di continua verifica; f) al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, al suo rappresentante legalmente designato sono stati forniti i recapiti di un organismo presso il quale è possibile ottenere ulteriori informazioni, se necessario;
- g) al soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, al suo rappresentante legalmente designato sono stati forniti i recapiti di un organismo presso il quale è possibile ottenere ulteriori informazioni, se necessario;
- h) i soggetti non hanno subito alcun indebito condizionamento, anche di natura finanziaria, per partecipare alla sperimentazione clinica..."

¹⁰ L'articolo 29 del Regolamento 536/2014, intitolato "Consenso informato", al paragrafo 1 dispone: "... Il consenso informato è scritto, datato e firmato dalla persona che tiene il colloquio di cui al paragrafo 2, lettera c), e dal soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, dal suo rappresentante legalmente designato, dopo essere stato debitamente informato conformemente al paragrafo 2. Se il soggetto non è in grado di scrivere, il consenso può essere fornito e registrato mediante appositi strumenti alternativi, alla presenza di almeno un testimone imparziale. In tal caso il testimone appone la propria firma e la data sul documento del consenso informato. Il soggetto o, qualora il soggetto non sia in grado di fornire un consenso informato, il suo rappresentante legalmente designato riceve una copia della documentazione (o della registrazione) con cui è stato ottenuto il consenso informato. Il consenso informato è documentato. Al soggetto o al suo rappresentante legalmente designato è concesso un periodo di tempo adeguato affinché possa soppesare la sua decisione di partecipare alla sperimentazione clinica..."

¹¹ Regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga la direttiva 95/46/CE, *GUUE L 119 del 04.05.2016*. L'articolo 6 del Regolamento, intitolato "Liceità del trattamento", al paragrafo 1 lettera a) dispone: "... Il trattamento è lecito solo se e nella misura in cui ricorre almeno una delle seguenti condizioni:

- a) l'interessato ha espresso il consenso al trattamento dei propri dati personali per una o più specifiche finalità..."

infatti, costituisce un *standard* etico e un obbligo procedurale, rappresentando la condizione fondamentale in base alla quale una persona può essere inclusa in una sperimentazione, e non uno strumento per valutare la conformità del trattamento dei dati.

Il Regolamento, infine, interviene in materia di cooperazione tra gli Stati Membri e di vigilanza.

Per quanto riguarda il primo aspetto, il Regolamento istituisce un gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche (*Clinical Trials Coordination and Advisory Group*, CTAG) che, presieduto da un rappresentante della Commissione e composto dai referenti nazionali degli Stati Membri, favorisce lo scambio di informazioni tra questi ultimi ed elabora raccomandazioni sui criteri riguardanti la selezione dello Stato Membro relatore¹².

Per quanto riguarda la vigilanza, il Regolamento, da un lato, stabilisce che gli Stati Membri devono designare ispettori incaricati di effettuare ispezioni, svolte sotto la responsabilità dello Stato Membro interessato¹³, e dall'altro conferisce alla Commissione il potere di verificare se la normativa applicabile alle

sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione garantisce la conformità ai principi generali della Direttiva 2001/83/CE nonché a principi equivalenti a quelli stabiliti dal Regolamento in materia di diritti e sicurezza dei soggetti e affidabilità e robustezza dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica¹⁴.

Il Regolamento 536/2014 mira, dunque, a creare un ecosistema regolatorio propizio allo svolgimento delle sperimentazioni cliniche nell'Unione ed in grado di garantire, al tempo stesso, gli *standard* più elevati di sicurezza dei partecipanti, protezione dei loro diritti e trasparenza delle informazioni. La scelta di un Regolamento invece che di una Direttiva per l'armonizzazione delle norme sulle sperimentazioni cliniche nei vari Stati Membri, infatti, non solo riduce le possibilità di divergenze a livello nazionale, e bensì aumenta la competitività dell'Unione nella ricerca garantendo, al contempo, la produzione di dati scientifici affidabili e di elevata qualità. Il trattamento accelerato dei processi di approvazione e degli obblighi di comunicazione attraverso il CTIS, inoltre, alleggerirà gli oneri gravanti sugli *sponsor*, sulle autorità nazionali e sui comitati etici, ciò che renderà l'Europa un

¹² L'articolo 85 del Regolamento 536/2014, intitolato "Gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche", dispone: "... È istituito un gruppo di coordinamento e consultivo per le sperimentazioni cliniche (*Clinical Trials Coordination and Advisory Group*, CTAG), composto dai referenti nazionali di cui all'articolo 83.

Il CTAG svolge i seguenti compiti:

- a) favorisce lo scambio di informazioni tra gli Stati membri e la Commissione sull'esperienza acquisita nell'attuazione del presente regolamento;
- b) coadiuva le attività di sostegno della Commissione di cui all'articolo 84, secondo comma;
- c) elabora raccomandazioni sui criteri riguardanti la selezione di uno Stato membro relatore.

Il CTAG è presieduto da un rappresentante della Commissione. Il CTAG si riunisce a intervalli regolari e ogni qualvolta la situazione lo richieda, su domanda della Commissione o di uno Stato membro. I punti all'ordine del giorno delle riunioni sono inseriti su richiesta della Commissione o di uno Stato membro.

I servizi della Commissione provvedono al segretariato.

Il CTAG elabora il proprio regolamento interno, che è reso pubblico...".

¹³ Si veda l'articolo 78 del Regolamento 536/2014, intitolato "Ispezioni degli Stati membri".

¹⁴ L'articolo 79 del Regolamento 536/2014, intitolato "Controlli dell'Unione", al paragrafo 1 dispone: "... La Commissione può effettuare controlli al fine di verificare:

- a) se gli Stati membri vigilano correttamente sulla conformità al presente regolamento;
- b) se il sistema normativo applicabile alle sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione garantisce la conformità al punto 8 dell'introduzione e ai principi generali contenuti nell'allegato I della direttiva 2001/83/CE;
- c) se il sistema normativo applicabile alle sperimentazioni cliniche condotte al di fuori dell'Unione garantisce la conformità all'articolo 25, paragrafo 5, del presente regolamento...".

ecosistema più attraente per la ricerca clinica.

Dal 31 gennaio 2022, è previsto un periodo di transizione della durata di un anno, durante il quale i richiedenti potranno ancora scegliere se presentare la domanda di avvio di una sperimentazione clinica secondo la Direttiva 2001/20/CE oppure secondo il


nuovo Regolamento. Dopodiché, tutte le domande di autorizzazione potranno essere presentate solamente secondo la nuova disciplina, ed entro il 31 gennaio 2025 tutte le sperimentazioni in corso ed approvate secondo la Direttiva 2001/20/CE dovranno passare al regime del nuovo Regolamento e del portale unico CTIS.




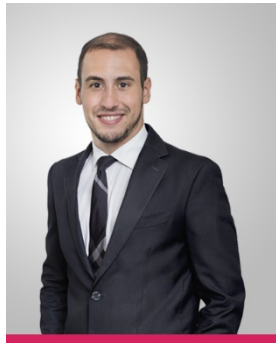
Roberto A. Jacchia

PARTNER

 r.jacchia@dejalex.com


 +39 02 72554.1


 Via San Paolo 7
20121 - Milano



Marco Stillo

ASSOCIATE

 m.stillo@dejalex.com

 +32 (0)26455670

 Chaussée de La Hulpe 187
1170 - Bruxelles

MILANO

Via San Paolo, 7 · 20121 Milano, Italia
T. +39 02 72554.1 · F. +39 02 72554.400
milan@dejalex.com

ROMA

Via Vincenzo Bellini, 24 · 00198 Roma, Italia
T. +39 06 809154.1 · F. +39 06 809154.44
rome@dejalex.com

BRUXELLES

Chaussée de La Hulpe 187 · 1170 Bruxelles, Belgique
T. +32 (0)26455670 · F. +32 (0)27420138
brussels@dejalex.com

MOSCOW

Ulitsa Bolshaya Ordynka 37/4 · 119017, Moscow, Russia
T. +7 495 792 54 92 · F. +7 495 792 54 93
moscow@dejalex.com